

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Zentrum für Innere Medizin
Aus der Klinik für Kardiologie

**Der Effekt von Flussturbulenzen auf die Flussquantifizierung bei
Herzklappenerkrankungen mittels backscattered-Doppler-Power-Analyse
In vitro und In vivo Untersuchungen**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Dirk Ikemann
aus Ahaus
2006

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel
1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Thomas Buck
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Joachim Kurt Fandrey

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 2007

Förderung

Diese Promotionsarbeit wurde gefördert durch das Programm zur internen Forschungsförderung (IFORES) des Universitätsklinikums Essen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	6
2. Grundlagen	8
2.1. Prinzip des Power-Velocity-Integrals zur Flussquantifizierung	8
2.2. Bedeutung des Flussverhaltens für die PVI-Methode	10
3. Fragestellung und Hypothese	12
3.1 Beschreibung unterschiedlicher Flusscharakteristika	12
3.1.1. Dopplerspektrum bei laminarem Fluss	12
3.1.2. Dopplerspektrum bei isodirektionalem, nicht-laminarem Fluss	12
3.1.3. Dopplerspektrum bei turbulentem Fluss	13
3.1.4. Unterschied zwischen isodirektionalem nicht-laminarem und turbulentem Fluss	13
3.2. Hypothese zum Einfluss des Dopplerspektrums auf die PVI-Messung	15
4. Methodik	16
4.1. In vitro Messungen	16
4.1.1. Aufbau des Flussphantoms	16
4.1.2. Die Herstellung der ultraschallreflektierenden Flüssigkeit	19
4.1.3. Erzeugung unterschiedlicher Flussverhältnisse	21
4.1.4. Bestimmung der zu messenden Regurgitationsöffnungen	21
4.1.5. Vorbereitung der Messungen	23
4.1.6. Durchführung der Messungen	24
4.2. In vivo Messungen	27
4.2.1. In vivo Analyse eines laminaren Mitralinsuffizienzflusses unter Einbeziehung des gesamten Geschwindigkeitsspektrums	27
4.2.2. Vergleich von PVI - Messung und MRT - Analyse bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz	27
5. Statistische Auswertung der Daten	28
6. Ergebnisse	29
6.1. In vitro Ergebnisse	29
6.1.1. Signalqualität der in vitro Messungen	29
6.1.2. Messwerte	31
6.1.3. Flussquantifizierung	36
6.1.4. Bestimmung der Flussquerschnittsfläche	38
6.1.5. Analyse des gesamten Geschwindigkeitsspektrums bei laminaren Flüssen	40
6.1.6. Vergleich von laminaren und nicht-laminaren, isodirektionalen Flüssen	43

6.1.6.1.	Flussratenbestimmung bei kontinuierlichen Flüssen	43
6.1.6.2.	Flussquerschnittsflächenbestimmung bei kontinuierlichen Flüssen	45
6.1.6.3.	Flussquantifizierung bei pulsatilen Flüssen	47
6.1.6.4.	Flussquerschnittsflächenbestimmung bei pulsatilen Flüssen	49
6.2.	In vivo Ergebnisse	51
6.2.1.	In vivo Analyse eines laminaren Mitralklappeninsuffizienzflusses unter Einbeziehung des gesamten Geschwindigkeitsspektrums	51
6.2.2.	Vergleich von PVI - Messung und MRT - Analyse bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz	53
7.	Diskussion	56
8.	Zusammenfassung	60
9.	Literaturverzeichnis	61
10.	Danksagung	66
11.	Lebenslauf	67

1. Einleitung und Problemstellung

Herzklappeninsuffizienzen, d.h. die Schlussunfähigkeit von Herzklappen, sind potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen. Die Mitralklappeninsuffizienz mit einer Prävalenz von 19 % (Singh, J. P. et al. 1999) ist die häufigste Klappeninsuffizienz, gefolgt von der Trikuspidal-, Aorten-, und Pulmonalklappeninsuffizienz. Die Mitralklappeninsuffizienz ist auch die klinisch bedeutsamste Klappeninsuffizienz, da die Mitralklappe die Trennung von Hoch- und Niederdrucksystem im Herzen darstellt. Bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz kommt es während der Kontraktion in der linken Herzkammer zu einem pathologischen Rückfluss in den linken Vorhof. Das hierdurch entstehende Pendelvolumen führt zu einer Volumenbelastung des linken Vorhofes und der linken Herzkammer (Ventrikel). Bei chronischer Volumenbelastung kommt es zunächst zur Dilatation des linken Vorhofes und später zur Linksherzinsuffizienz (Eckberg, D. L. et al. 1973).

Die Therapie besteht heute aus einer frühzeitigen klappenerhaltenden Rekonstruktion oder einem prothetischen Klappenersatz, um eine drohende Herzinsuffizienz zu verhindern. Die Quantifizierung des Regurgitationsvolumens erlaubt eine genaue Schweregradbeurteilung basierend auf der Volumenbelastung. Die Ultraschalluntersuchung des Herzens oder Echokardiographie ist heute die verbreitetste Methode zur Diagnostik und Schweregradbeurteilung von Klappenerkrankungen, da sie nichtinvasiv und kostengünstig ist. Invasive Methoden indes liefern bei größerem Risiko für den Patienten und höheren Kosten nur semiquantitative Ergebnisse (Croft, C. H. et al. 1984).

Basierend auf der thorakalen Ultraschalltechnik existieren verschiedene Methoden zur Flussquantifizierung, die jedoch hinsichtlich Genauigkeit und/oder Praktikabilität deutliche Limitationen aufweisen (Bolger, A. F. et al. 1988). Sie basieren teils auf indirekten Messungen (Grimes, R. Y. 1995; Maurer, G. et al. 1987; Mele, D. et al. 1995) komplizierten, fehlerträchtigen Berechnungen (Enriquez-Sarano, M. et al. 1993; Rokey, R. et al. 1986) oder vereinfachenden Vermutungen über den Regurgitationsfluss (Recusani, F. et al. 1991; Rodriguez, L. et al. 1992; Schwammenthal, E. et al. 1996; Utsunomiya, T. et al. 1991; Vandervoort, P. M. et al. 1993).

Um diese Limitationen zu überwinden wurde die **Power-Velocity-Integral (PVI)** -Methode entwickelt, welche von Buck et al. in „Proceedings of the IEEE“ (Buck, T. et al. 2000) und „Circulation“ (Buck, T. et al. 2000) erstmals beschrieben wurde. Sie bestimmt den Regurgitationsfluss direkt aus dem Dopplerspektrum des reflektierten Ultraschalls. Die akustische Power ist dabei die Leistung des an den Erythrozyten im Regurgitationsfluss

reflektierten Ultraschalls und damit proportional zur Menge der Erythrozyten. Velocity ist die Geschwindigkeit der Erythrozyten im Blutfluss. Das Produkt aus backscattered Power und Geschwindigkeit integriert über das Dopplergeschwindigkeitsspektrum ist proportional zum Regurgitationsfluss.

Diese Methode ist bereits durch in vitro Studien, Tierexperimente sowie Patientenstudien validiert worden (Buck, T. et al. 2000; Buck, T. et al. 2005)

Bisherige Berichte in der Literatur besagen jedoch, dass die backscattered Power nur im laminaren Fluss proportional zum sonifizierten Blutvolumen ist, da Turbulenzen die backscattered Power unvorhersehbar verstärken (Bascom, P. A. et al. 1993; Shung, K. K. et al. 1984; Shung, K. K. et al. 1992; Angelsen, B. A. J. 1980) . Dies schränkte die Flussmessung mittels backscattered Power bislang auf Fluss durch Röhren oder Gefäße ein (Hottinger, C. F. et Meindl, J. D. 1979; Looyenga, D. S. et al. 1989; Minich, L. L. et al. 1997; Tacy, T. A. et al. 1998; Evans, J. A. et al. 1989; Minich, L. L. et al. 1993, Enriquez-Sarano, M. et al. 1993; Evans, J. M. et al. 1986; Jenni, R. et al. 1989; Hoppeler, H. et al. 1990). Die PVI-Messung erfolgt deshalb in der Vena contracta, dem proximalsten und schmalsten Teil des Regurgitationsflusses, wo der Fluss noch weitgehend laminar ist. Es ist in vivo jedoch auch in der Vena contracta nicht immer möglich, einen exakt laminaren Fluss zu finden. Abhängig von der Form des Klappendefekts finden wir bei einigen Patienten auch dort mehr oder weniger starke Turbulenzen. Die Erfahrungen in Patientenstudien zeigten, dass das Dopplerspektrum in der Vena contracta nur bei ca. 20-30% der Patienten laminar ist. Bei der Mehrzahl der Patienten ist das Signal somit unterschiedlich turbulent. Bei den meisten Patienten finden wir im Bereich der Vena contracta ein Spektrum vor, welches wir nicht als laminar, aber auch nicht als typisch turbulent bezeichnen können. Diese Signale zeichnen sich durch eine homogene Verteilung der Intensitäten von der Nulllinie bis zur oberen Geschwindigkeitsgrenze des Spektrums aus.

Bislang wurde diese Form des nicht-laminaren Spektrums als turbulent angesehen. Hierdurch würde jedoch die Anwendbarkeit der PVI-Methode erheblich eingeschränkt, da bei den 70 % bis 80 % der Patienten mit nicht-laminarem Spektrum ungenaue Ergebnisse zu erwarten wären.

Bisher existieren keine Untersuchungsergebnisse, inwieweit Turbulenzen im Regurgitationsfluss zu Messungenauigkeiten der PVI-Messung führen.

Die Promotionsarbeit hat daher die Aufgabe, experimentell zu untersuchen, welchen Einfluss unterschiedliche Strömungscharakteristika des Regurgitationsflusses auf die Messgenauigkeit der Power-Velocity-Methode haben.

2. Grundlagen

2.1. Prinzip des Power-Velocity-Integrals zur Flussquantifizierung

Die Doppler-Technik ermöglicht es, Blutflussgeschwindigkeiten zu messen.

Für die Schweregradbeurteilung von Klappenlecks, Klappenstenosen oder Shuntöffnungen benötigt man aber eine Methode, welche es erlaubt, Fluss zu quantifizieren.

Dazu muss neben der Geschwindigkeit die Querschnittsfläche des Flussjets bekannt sein oder die Klappenleckgröße (effektive Klappenöffnungsfläche, EKÖF), denn

$$\text{Geschwindigkeit} \times \text{EKÖF} = \text{Volumenflussrate.}$$

Die Bestimmung der EKÖF ist jedoch schwierig, denn die EKÖF ist

- 1) klein,
- 2) asymmetrisch und
- 3) dynamisch.

Die PVI-Methode (**P**ower-**V**elocity-**I**ntegral) basiert auf der Proportionalität von reflektierter Ultraschallenergie („backscattered Power“) und EKÖF. Der Ultraschall wird im Wesentlichen durch die Erythrozyten reflektiert, so dass die reflektierte oder akustische Leistung proportional zur Querschnittsfläche des Flusses ist (Hottinger, C. F. et Meindl, J. D. 1979). Der backscattered Power kann entsprechend dem Doppler-Geschwindigkeitsspektrum eine Geschwindigkeit zugeordnet werden, die der Geschwindigkeit der jeweiligen Erythrozyten im Insuffizienzfluss entspricht. Multipliziert man Geschwindigkeit und backscattered Power und integriert das Produkt zu einem diskreten Zeitpunkt über die gesamte Breite des Doppler-Geschwindigkeitsspektrums, so ist das Resultat proportional zur Volumenflussrate für diesen Zeitpunkt. Darauf basierend kann das Regurgitationsvolumen pro Herzschlag berechnet werden, indem die Volumenflussrate über die Dauer des Insuffizienzflusses integriert wird.

Von entscheidender Bedeutung ist, dass bei dieser Methode die Flussquerschnittsfläche Q_{Fluss} direkt aus der backscattered Power bestimmt wird.

Zur Ableitung eines Doppler-Signals aus dem Regurgitationsfluss wird mittels gepulstem Doppler ein kurzes Intervall („range gate“) entlang des Doppler Strahls definiert. Dieses Intervall bildet dann zusammen mit den seitlichen Dimensionen des Strahls ein scheibenförmiges Messvolumen („sample volume“) (Abb.1) (Brody, W. R. et Meindl, J. D. 1976), das durch den Ultraschall sonifiziert wird. Nur Signale, die in diesem Volumen reflektiert (backscattered) werden, werden vom System ausgewertet (postprocessed) und im Dopplersignal dargestellt.

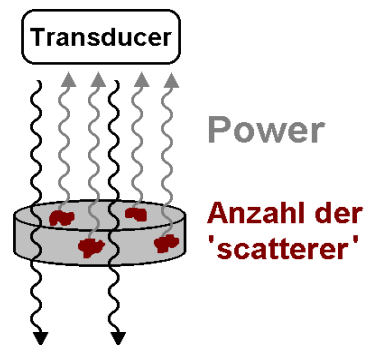


Abbildung 1: Beschreibung des Messvolumens/ sample volumes

Der Wert der backscattered Power ist bei gegebener Konzentration der Erythrozyten (Hämatokrit) proportional zum sonifizierten Blutvolumen des Regurgitationsflusses in dem Messvolumen. Wenn die Querschnittsfläche des Messvolumens größer ist als die des Flusses und die Tiefe des Messvolumens konstant ist, dann ist die backscattered Power proportional zur Flussquerschnittsfläche QF des Flusses, der durch das Messvolumen fließt (Abb. 2).

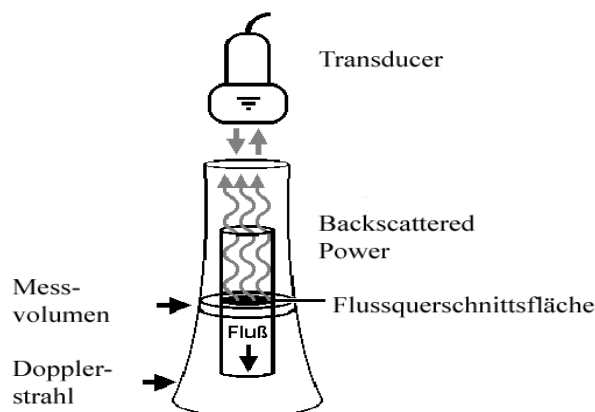


Abbildung 2: Darstellung der Proportionalität der backscattered Power und des Dopplerspektrums

Die Flussquerschnittsfläche (QF_{Fluss}) entspricht der effektiven Klappenöffnungsfläche (EKÖF), die sich durch den Kontraktionskoeffizienten von 0,65 – 0,85 von der anatomischen Klappenöffnungsfläche unterscheidet (Yoganathan, A. P. et al. 1988; Daugherty, R. L. et al. 1997)

Für die Bestimmung der absoluten Flussquerschnittsfläche aus der Doppler-Power wird ein Kalibrierungstrahl mit bekannter Öffnungsfläche (QF_{ref}) sowie ein Messstrahl benötigt. Der dünne Kalibrierungsstrahl liegt vollständig im zu kalibrierenden Fluss. Hierdurch wird

ein Proportionalitätsfaktor zwischen der backscattered Power und der QF_{ref} berechnet, da die Dicke des Messvolumens sowie die Konzentration der Erythrozyten (Hämatokrit) während der Messung konstant bleibt. Diese durch den Kalibrierungsstrahl erhaltene Power (P_{ref}) ist proportional zur Querschnittsfläche des Kalibrierungsstrahles (QF_{ref}). Die Querschnittsfläche des Messstrahls ist dagegen idealerweise so breit, dass die Flussquerschnittsfläche (QF_{Fluss}) vollständig sonifiziert wird, so dass die backscattered Power (P_{meas}) proportional zur Flussquerschnittsfläche ist, welche nun anhand des Kalibrationsfaktors (CF) berechnet werden kann:

$$\frac{P_{meas}}{QF_{Fluss}} = \frac{P_{ref}}{QF_{ref}} = CF .$$

2.2. Die Bedeutung des Flussverhaltens für die PVI - Methode

Bisherige Berichte in der Literatur besagen, dass backscattered Power nur in laminarem Fluss proportional zum Blutvolumen ist, da Turbulenzen die backscattered Power unvorhersehbar verstärken (Angelsen, B. A. J. 1980; Shung, K. K. et al. 1984; Shung, K. K. et al. 1992). Bislang ist noch nicht vollständig geklärt, welche Mechanismen für den Anstieg der backscattered Power verantwortlich sind. Einige Autoren vermuten, dass Veränderungen in der Ultraschall-Reflektion im Wesentlichen durch Veränderungen der Organisation der Erythrozyten im Blut verursacht werden. Turbulenzen sollen dabei die Organisation von Erythrozyten verringern und dadurch zu einem Anstieg der Ultraschall-Reflektion führen (Angelsen, B. A. J. 1980).

Das Power-Velocity-Integral wird deshalb in der Vena contracta, dem proximalsten und schmalsten Teil des Regurgitationsflusses direkt hinter dem Klappenleck, gemessen, wo unter experimentellen Bedingungen der Fluss weitgehend laminar ist (Yoganathan, A. P. et al 1988).

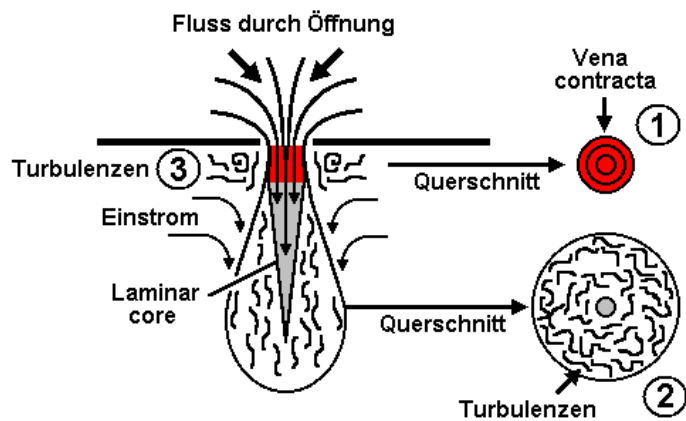


Abbildung 3: Strömungsverhältnisse am Klappenleck

In Abb. 3 sind die Strömungsverhältnisse skizziert, wie sie beim Fluss durch eine Öffnung (z.B. Klappenlecks) entstehen. Distal der Öffnung entsteht ein Fluss-Jet, der in seinem klappennahen Anteil (Vena contracta (1) (rot)) laminar ist und dessen laminarer Kern (laminar core) distal durch Turbulenzen (2) aufgezehrt wird. Einstrom von Volumen in den Jet führt distal zur Fluss-Zunahme im Jet, was als Entrainment bezeichnet wird (Yoganathan, A. P. et al. 1988; Thomas, J. D. et al. 1990). Außerhalb der Vena contracta finden sich starke Flussverwirbelungen = Turbulenzen (3).

3. Fragestellung und Hypothese

3.1. Beschreibung unterschiedlicher Flusscharakteristika

Aus Patientenuntersuchungen der Essener Arbeitsgruppe ergab sich, dass nur bei 20 bis 30 % der Patienten ein laminares Spektrum in der Vena contracta existierte. Bei den übrigen 70 bis 80 % fanden sich Spektren mit unterschiedlich ausgeprägten Turbulenzen. Als ursächliche Faktoren für Turbulenzen kommen in Frage:

- 1) unregelmäßige Form des Klappendefektes,
- 2) unregelmäßige Oberfläche der Klappenränder,
- 3) dynamische Veränderungen an der Klappenöffnung während der Flussperiode.

Nach unseren bisherigen Beobachtungen lassen sich drei Arten von Dopplerspektren unterscheiden: laminarer, isodirektionaler und turbulenter Fluss, welche nachfolgend näher beschrieben werden.

3.1.1. Dopplerspektrum bei laminarem Fluss

Das Doppler-Signal weist hierbei typischerweise ein schmales Geschwindigkeitsspektrum im Bereich der höchsten Geschwindigkeiten des Spektrums auf (Abb. 4a). Das schmale Doppler-Spektrum stellt sich als helles Signal mit hoher Intensität dar, d.h. dass der größte Teil des Blutvolumens mit den Geschwindigkeiten innerhalb des schmalen Spektrums fließt. In der Mitte des schmalen Spektrums zeigt sich ein Intensitätsmaximum. Die Grenzen des Doppler-Spektrums im Bereich der hohen und niedrigen Geschwindigkeiten sind dabei klar abgrenzbar. Oberhalb des Dopplerspektrums sind keine höheren Geschwindigkeiten erkennbar. Unterhalb des Dopplerspektrums sind lediglich Geschwindigkeiten mit geringer Intensität erkennbar, d.h. nur ein kleiner Teil des Blutvolumens strömt mit langsameren Geschwindigkeiten, die unterhalb des abgrenzbaren Doppler-Spektrums liegen.

3.1.2. Dopplerspektrum bei isodirektionalem, nicht-laminarem Fluss

Das Doppler-Signal zeigt ein Dopplerspektrum mit einer homogenen Verteilung der Intensitäten von der Nulllinie bis zur oberen Geschwindigkeitsgrenze des Spektrums (Abb. 4b). Die obere Grenze des Spektrums ist dabei, wie bei dem laminaren Spektrum, klar abgrenzbar. Innerhalb des Doppler-Spektrums ist jedoch, gegenüber laminarem Fluss,

kein Intensitätsmaximum zu erkennen. Bei diesem breiten, homogenen Doppler-Spektrum existiert daher kein typisches laminares Geschwindigkeitsprofil in dem gemessenen Fluss.

3.1.3. Dopplerspektrum bei turbulentem Fluss

Bei turbulentem Fluss finden wir typischerweise ein Dopplerspektrum mit hohen Intensitäten im Bereich niedriger Geschwindigkeiten und einer Ausdünnung der Intensitäten in Richtung höherer Geschwindigkeiten, so dass keine scharfe obere Abgrenzung des Dopplerspektrums existiert (Abb. 4c).

3.1.4. Unterschied zwischen isodirektionalem nicht-laminarem und turbulentem Fluss

Während das laminare und das turbulente Dopplerspektrum klar definierte Strömungsverhältnisse repräsentieren, existiert in der Literatur zur Doppler-Technik keine eigenständige Beschreibung des isodirektionalen Flusses, er wurde bisher auch als turbulent bezeichnet. Wir schlagen folgende Erklärung für das isodirektionale Spektrum vor:

Bei einem typisch laminaren Dopplerspektrum, wie wir es in der Vena contracta finden (Abb. 3, Position 1), vermischen sich die einzelnen Geschwindigkeiten kaum. Die Reibung zwischen den Geschwindigkeitsschichten ist gering und es können sich überwiegend hohe Geschwindigkeiten entwickeln. In dem nicht-laminaren Dopplerspektrum vermischen sich die Geschwindigkeitsschichten dagegen teilweise, wodurch neben hohen Geschwindigkeiten auch geringere auftreten und dadurch das breite Spektrum entsteht. Bei typisch turbulentem Fluss existieren dagegen keine Geschwindigkeitsschichten mehr; die Ausrichtung der Strömungsvektoren im Fluss ist chaotisch, wodurch geringere Geschwindigkeiten entstehen. Durch kreisende Strömungen werden in turbulentem Fluss zusätzlich durch die Winkelabweichung gegenüber dem Dopplerstrahl überwiegend langsame Geschwindigkeiten gemessen. Turbulente Dopplerspektren finden wir nicht in der Vena contracta sondern nur neben der Vena contracta (Abb. 3, Position 3) oder in den distalen Anteilen des Jets (Abb. 3 Position 2).

Unserer Ansicht nach unterscheiden sich das nicht-laminare und das turbulente Spektrum grundsätzlich dahingehend, dass in dem nicht-laminaren Spektrum trotz der langsameren

Geschwindigkeiten die Mehrzahl aller Blutkörperchen in die Hauptrichtung des Regurgitationsflusses fließen, während in dem turbulenten Spektrum überwiegend kreisende Strömungsbewegungen existieren. Wir bezeichnen daher diese Form des nicht-laminaren Flusses in der weiteren Arbeit als isodirektionalen Fluss. Um diese Unterschiede zu veranschaulichen, vergleichen wir das Strömungsverhalten der roten Blutkörperchen mit der Verkehrsbewegung auf einer Autobahn (Abb. 4):

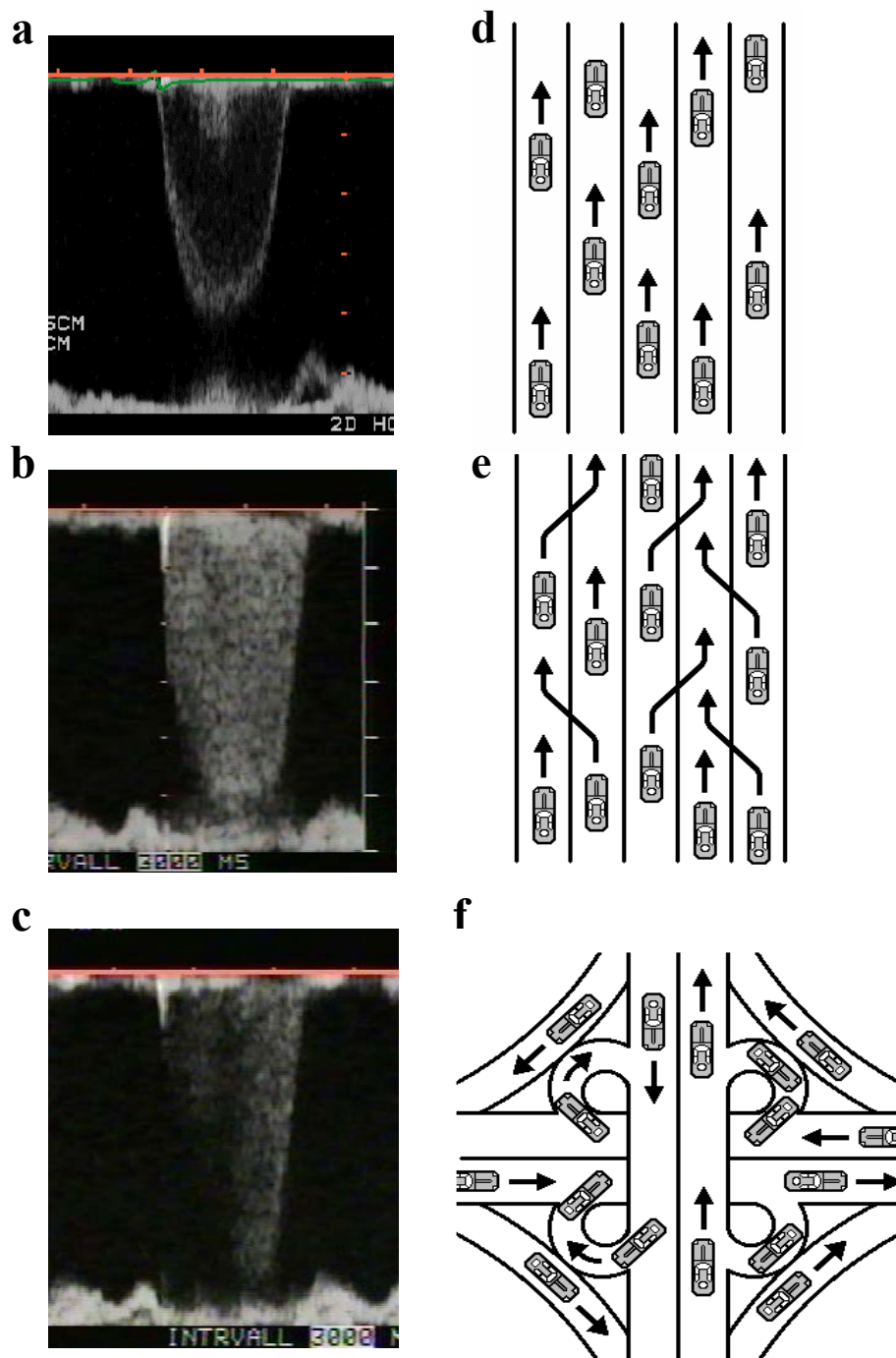


Abb.4: Vergleich Verkehrsverhalten / Doppler-Spektrum

Während bei laminarem Strömungsverhalten die Fahrzeuge auf ihrer jeweiligen Fahrspur bleiben und deshalb ungestört mit relativ hoher Geschwindigkeit fahren können (Abb. 4d), wechseln die Fahrzeuge bei isodirektionalem Fluss die Fahrspur (Abb. 4e). Durch die Fahrspurwechsel kommt es jeweils zu einer Abnahme der Geschwindigkeit. Es findet sich also ein Strömungsverhalten mit schnelleren und langsameren Fahrzeugen, wie beispielsweise bei fließendem Berufsverkehr .

Das turbulente Strömungsverhalten entspricht dagegen dem Verkehr wie im Bereich eines Autobahnkreuzes; die Fahrzeuge bewegen sich durch die Richtungswechsel insgesamt langsamer (Abb. 4f).

Das Doppler-Spektrum in Abb.4c zeigt in dem ersten Intervall ein typisches turbulentes (t) Spektrum mit sehr hoher Intensität nahe der Nulllinie und Ausdünnung der Intensitäten höherer Geschwindigkeiten.

Das Spektrum im zweiten Intervall ist nicht-turbulent (nt). Der Wechsel entsteht durch die Translation der Vena contracta in das Messvolumen.

3.2. Hypothese zum Einfluss des Dopplerspektrums auf die PVI-Messung

Unsere Hypothese ist, dass der isodirektionale Fluss entgegen bisherigen Annahmen dem laminaren Fluss ähnlicher ist als dem turbulenten und dass daher das Prinzip der PVI-Flussmessung auch in isodirektionalem Fluss anwendbar ist.

Daraus ergibt sich für uns die Frage, welcher Teil des Spektrums mit in die PVI-Analyse eingehen muss. Für die laminaren Flüsse geht bislang ausschließlich das schmale Spektrum in die Analyse ein (Abb. 7). Die kleineren Geschwindigkeitsbereiche, welche bei dieser Form des Signals ohnehin nur sehr schwache Intensitäten enthalten, werden bei dieser Analyse ausgeschlossen.

Im Gegensatz dazu muss bei isodirektionaler Strömung das gesamte breite Doppler-Spektrum analysiert werden. Wir untersuchten daher auch, ob generell das gesamte Doppler-Spektrum analysiert werden kann, unabhängig davon ob das Flussspektrum laminar oder isodirektional oder eine Mischform ist. In diesem Fall würde sich die praktische Anwendbarkeit der PVI-Methode entscheidend vereinfachen.

4. Methodik

4.1. In vitro Messungen

4.1.1. Aufbau des Flussphantoms

Um unter kontrollierten Bedingungen verschiedene Flüsse mit unterschiedlichem Strömungsverhalten messen zu können, verwendeten wir ein Flussphantom (Abb. 5), welches eigens für diese Versuche hergestellt wurde.

Das Flussphantom bestand aus zwei Kammern, welche den linken Vorhof und den linken Ventrikel simulierten. Diese beiden Kammern konnten sowohl durch Plexiglasscheiben als auch durch Agaroseplatten voneinander getrennt werden, welche Öffnungen unterschiedlicher Größe und unterschiedlicher Geometrie hatten. Diese Öffnungen simulierten die Klappenöffnung einer insuffizient geschlossenen Herzklappe, durch die der Regurgitationsfluss hindurchfließt.

Das Flussphantom wurde mit einer Flüssigkeit gefüllt, bestehend aus destilliertem Wasser, 19 % Glycerol sowie 48600 Mikrosphären/ml (25,2 µm Durchmesser; Katalog Nr. DC-25; Duke Scientific Corp., Palo Alto, CA). Durch diese Zusammensetzung erhielt die Flüssigkeit ähnliche ultraschallreflektierende Eigenschaften wie Blut (Boote, E. J. et Zagzebski, J. A. 1988).

In dem Phantom konnte ein Fluss definierter Größe wahlweise durch einen Injektomat (Siemens SimTrac DH) oder mittels manueller Injektion (mit einer Blasenspritze) erzeugt werden. Je nach gewünschter Flussrichtung konnte mittels handelsüblicher Katheterklemmen der Injektomat, die Blasenspritze oder die Rollerpumpe an das System angeschlossen werden.

Die Kuppel des Flussphantoms bestand aus 2 mm dünnem Plexiglas. Somit konnten wir den Ultraschall-Transducer zur PVI-Messung unter Benutzung handelsüblichen Ultraschallgels von außen auf die Kuppel aufsetzen, um die Doppler-Signale zu messen (Abb. 5 a und b). Nach Positionierung des Messvolumens in der Vena contracta konnten wir die PVI-Messung durchführen und den gemessenen Wert mit dem Referenzfluss vergleichen.

Der Injektomat, der auf einer konstanten Kolbenbewegung basierte, ermöglichte uns, kontinuierliche Flüsse zwischen 10 und 50 ml/s zu erzeugen.

Der Regurgitationsfluss ist jedoch in vivo, bedingt durch die Kontraktion der linken Herzkammer, kein kontinuierlicher, sondern ein pulsatiler Fluss. Diese Art des Flusses konnte mit einer handelsüblichen Blasenspritze simuliert werden.

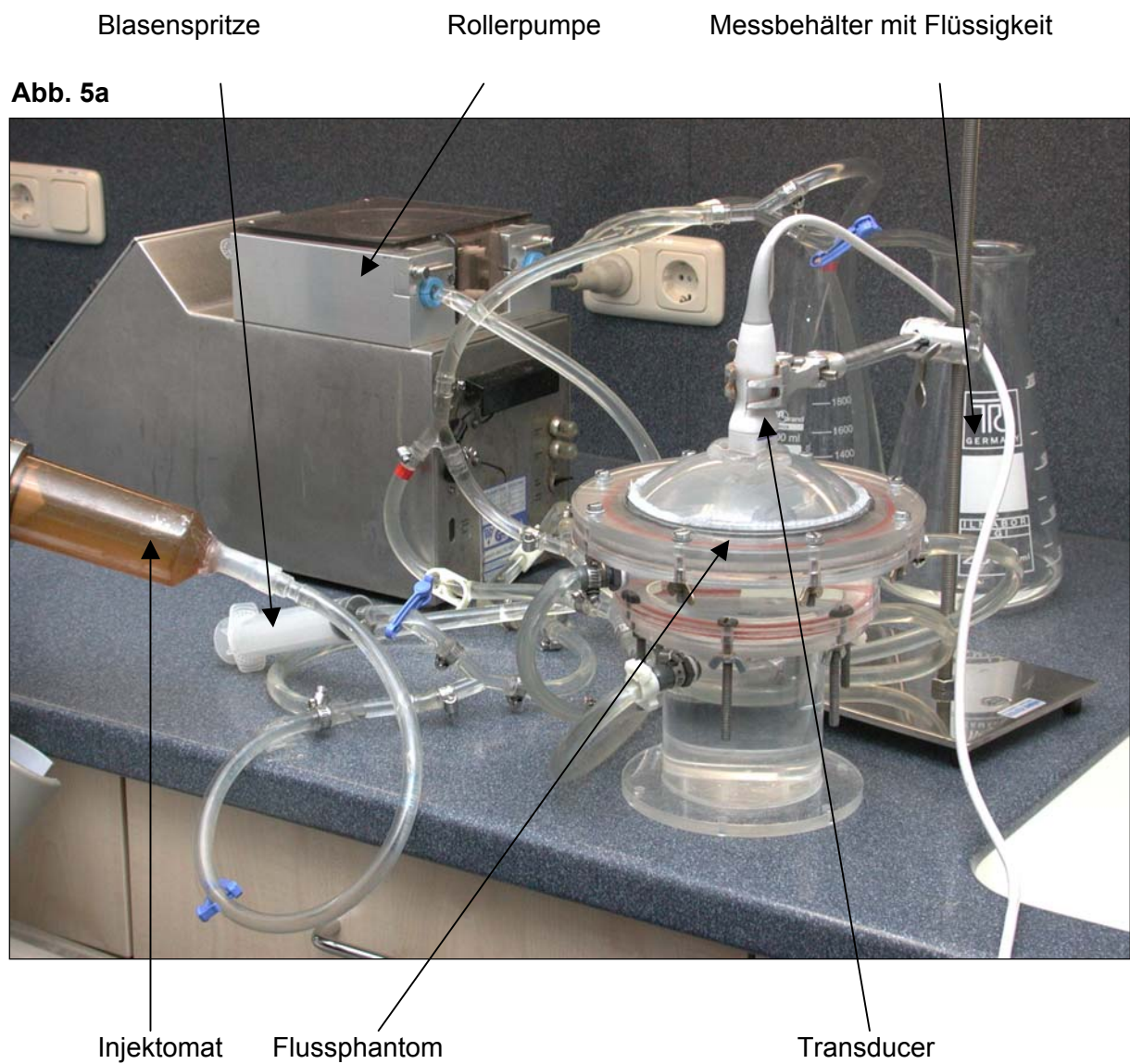


Abb. 5b

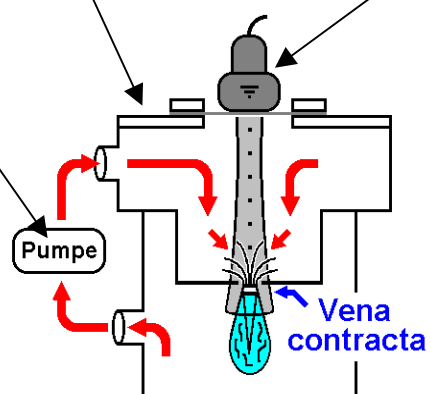


Abbildung 5: Das Flussphantom

In dieser Spritze konnten wir ein definiertes Volumen (bis zu 50 ml) aufziehen und es in Form eines einzelnen Pulses manuell in den Kreislauf des Phantoms injizieren. Mit dem PVI-System quantifizierten wir dann das Flussvolumen und verglichen es mit dem injizierten Volumen.

Zur Gestaltung der Platte zwischen den beiden Kammern mit der Flussöffnung eignete sich Agarose, da dieses Material einen hohen Wasseranteil besaß und somit bezüglich der reflektierenden Eigenschaften dem menschlichen Gewebe vergleichbar war.

Um die Agaroseplatten herzustellen, konstruierten wir eine zur späteren Agaroseplatte komplementäre Gussform.

Zur Herstellung der Agaroseplatten wurde destilliertes Wasser mit Agarose zu einem fünfprozentigen Volumenanteil vermischt und erhitzt. Die flüssige, erhitzte Agarose ließ sich in die konstruierte Gussform gießen. Die abgekühlte Agarose ergab ein Material von genügend harter Konsistenz. Die Form wurde jeweils so konstruiert, dass die spätere Agaroseplatte in der Mitte ein Loch definierten Durchmessers enthielt, welches der Regurgitationsöffnung entsprach. Die Dicke der Agaroseplatte sollte sich - entsprechend der in vivo Bedingungen - möglichst dünn gestalten, um einen Fluss, vergleichbar dem durch die Mitralklappe zu erzeugen.

Limitierend hierbei war, dass zwischen den beiden Kammern durch den Fluss ein Druck entstand, der von der Agaroseplatte ausgehalten werden musste. Als geeignet erwies sich eine Form der Agaroseplatte, die ausgehend von einem relativ dünnen Loch in der Mitte nach außen hin dicker und dadurch stabiler wurde (Abb. 6).

Bezüglich der Praktikabilität einschränkend war die geringe Haltbarkeit der

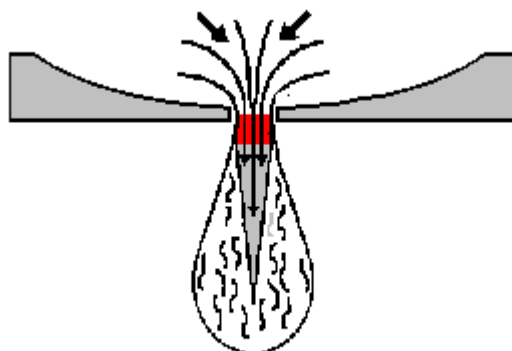


Abbildung 6: Der Querschnitt durch eine Agaroseplatte

Agaroseplatten von nur wenigen Tagen. Ersatzweise standen Plexiglasscheiben zur Trennung der beiden Kammern zur Verfügung. Diese erwiesen sich jedoch in einigen ersten Versuchen insofern als ungünstig, als es an diesem unphysiologischen Material zu störenden Reflexionen und Artefakten in der Doppler-Darstellung kam. Deshalb führten wir sämtliche Messreihen mit Agarose durch.

Die Kammern des Flussmodells, der Injektomat und die Flüssigkeitsbehälter wurden mit Verbindungsschläuchen und Verbindungsstücken entsprechend dem Flussaufbau miteinander verbunden. Mittels handelsüblicher Blasenkatherklemmen konnten einzelne Schläuche abgeklemmt werden, um dadurch die Flussrichtung zu bestimmen. So konnten wir zum Beispiel wahlweise den Injektomaten oder die Blasenspritze an unser Flussphantom anschließen (Abb.5).

4.1.2. Die Herstellung der ultraschallreflektierenden Flüssigkeit

Wichtig für die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Messwerte war die Zusammensetzung der Flüssigkeit, mit der das Flussphantom gefüllt wurde. Wie bereits erwähnt, bestand diese Flüssigkeit aus destilliertem Wasser, 19 % Glycerol sowie 48600 Mikrosphären/ml (25,2 µm Durchmesser; Katalog Nr. DC-25; Duke Scientific Corp., Palo Alto, CA) (Boote, E. J. et Zagzebski, J. A. 1988). Hierbei waren die Mikrosphären die Partikel, welche den Ultraschall reflektierten. Durch die Glycerolkonzentration erhielt die Flüssigkeit ein spezifisches Gewicht von 1,043 mg/cm³, entsprechend dem des Blutes. Um damit optimale Messbedingungen herzustellen, wurde das Volumen der Flüssigkeit genau bestimmt und danach die entsprechende Menge an Mikrosphären mittels Präzisionswaage bemessen. Zu jeder Messreihe wurde eine neue Messlösung angesetzt, da die Mikrosphären nach 2 Tagen miteinander verklebten und dann sedimentierten, wodurch die Messlösung für uns aus oben genannten Gründen nicht mehr verwendet werden konnte.

Besondere Sorgfalt war bei der Herstellung der Messlösung erforderlich. Sie durfte weder Schmutzpartikel noch Blasen enthalten, da beides die backscattered Power unvorhersehbar verstärkte und damit die Messungen verfälschte.

Zur Vermeidung von Blasenbildung in der Flüssigkeit war der luftdichte Verschluss des Flussphantoms und der zuführenden Schläuche die wichtigste Voraussetzung. Die Schläuche und Verbindungsstellen wurden regelmäßig überprüft und gegebenenfalls erneuert. Die Mischung der Flüssigkeiten und die Füllung des Flussphantoms hatten mit besonderer Sorgfalt zu erfolgen. Zu schnelle Strömungsgeschwindigkeiten – insbesondere an Engstellen – konnten zur Blasenbildung durch Kavitation führen.

Deshalb achteten wir bei unserem Flussphantom darauf, dass keine stärkeren Verengungen im Bereich des Flusses vorlagen. Potentielle Engstellen waren die Spitze des Injektomaten und der Blasenspritze, mit der wir definierte Volumina injizieren konnten. Die Auswahl unserer Materialien erfolgte dementsprechend unter Berücksichtigung der Größe der Lumina.

Ebenfalls zur Vermeidung der Blasenbildung diente die Verwendung von destilliertem Wasser, welches unter Beschleunigung weniger zur Luftblasenentstehung durch Kavitation neigt.

Zur Vermeidung von Staub- und Schmutzpartikeln wurde die Flüssigkeit zwischen zwei Versuchstagen in versiegelte Messbehälter gefüllt und das Flussphantom vollständig gereinigt.

4.1.3. Erzeugung unterschiedlicher Flussverhältnisse

Zur Erzeugung unterschiedlicher Turbulenzgrade, die in vivo durch die individuell unterschiedliche Form der Regurgitationsöffnung entstehen, hatten wir verschiedene Überlegungen.

Die Verwendung von Plexiglasscheiben mit sternförmiger Öffnung war in der Anwendung nicht zufriedenstellend, da sich hierdurch nur Turbulenzen von geringem Ausmaß erzeugen ließen.

Eine sehr homogene Verteilung der Geschwindigkeitsintensitäten im Sinne eines isodirektionalen Flusses erhielten wir durch sieben sehr nah beieinander liegende Öffnungen, die einen konfluierenden Fluss erzeugten. Eine solche Öffnung konnten wir jedoch nur mittels Plexiglasscheibe erzeugen. Agarose eignete sich hierzu nicht, da die Konsistenz dieses Materials der mechanischen Belastung im Flussphantom nicht standhielt.

Praktischer dagegen erwies sich die Modifizierung der Öffnungsfläche durch Kunststoffnetze unterschiedlicher Maschengröße. Diese Methode ermöglichte uns, bei konstanter Querschnittsfläche Flüsse mit variablen Turbulenzen zu erzeugen, die wir dadurch direkt miteinander vergleichen konnten. Wir benötigten also für unsere Experimente verschiedene Agaroseplatten mit unterschiedlichen Durchmessern der Regurgitationsöffnungen, welche wir mit Kunststoffnetzen modifizieren konnten.

4.1.4. Bestimmung der zu messenden Regurgitationsöffnungen

Wie bereits in den Grundlagen beschrieben, benötigte die PVI-Messung einen Kalibrations- und einen Messstrahl. Folglich limitierten die Durchmesser dieser beiden Strahlen die Regurgitationsöffnungen, die wir zutreffend quantifizieren konnten. Der Kalibrierungsstrahl lieferte die backscattered Power (P_{ref}), die proportional zur Querschnittsfläche des Kalibrierungsstrahls war (Abb. 2). Wenn die Regurgitationsöffnung kleiner war als die Querschnittsfläche des Kalibrierungsstrahles QF_{ref} , dann wurde nur der Ultraschall im Bereich der Regurgitationsöffnung reflektiert und nicht über die gesamte Breite des Kalibrierungsstrahls, wodurch P_{ref} in Relation zu QF_{ref} unterschätzt wurde, und damit auch der CF-Wert, da

$$\frac{P_{meas}}{QF_{Fluss}} = \frac{P_{ref} \downarrow}{QF_{ref}} = CF \downarrow.$$

Dementsprechend wurde die QF_{ref} dadurch bestimmt, dass bei Messungen mit immer kleiner werdenden Öffnungsflächen der Wert für die P_{ref} bei Unterschreitung der QF_{ref} abnimmt.

Zum anderen war die maximale EKÖF, die wir zuverlässig bestimmen konnten durch den Durchmesser des Messstrahls limitiert. Wenn dieser nämlich kleiner als der Durchmesser der EKÖF war, dann war die backscattered Power (P_{meas}) kleiner als es der tatsächlichen Öffnungsfläche entsprach, wodurch QF_{Fluss} (= EKÖF) zu klein berechnet wurde.

$$\frac{P_{meas} \downarrow}{CF} = QF_{Fluss} \downarrow.$$

Die Größe unseres Referenzstrahles in einer Tiefe von 10 cm (analog der Distanz der Mitralklappe zur äußeren Thoraxwand) betrug 0,31 cm x 0,52 cm, entsprechend einer Querschnittsfläche von 0,13 cm².

In den Messreihen erfolgte die Bestimmung des Wertes für die P_{ref} bei jeder einzelnen Messung, so dass sich jede Messung aus einem Mess- und einem Kalibrationsstrahl zusammensetzte.

4.1.5. Vorbereitung der Messungen

Für die Durchführung der Messreihen waren verschiedene Vorbereitungen erforderlich: Die Agaroseplatten wurden einen Tag vor Beginn der Experimente gegossen (s. 4.1.1.), damit die Agarose genug Zeit hatte, um abzukühlen und um eine feste Konsistenz zu erreichen. Zur Veränderung der Klappengröße konnten wechselweise verschiedene Agaroseplatten mit jeweils unterschiedlichen Regurgitationsöffnungen in das System eingebaut werden.

Ebenfalls einen Tag vor Beginn der Experimente erfolgte die Mischung des destillierten Wassers mit dem Glycerol für unsere Messlösung (s. 4.1.2.), um zu erreichen, dass zahlreiche kleinere Bläschen, die in den ersten Stunden nach Mischung der Lösung entstanden, entweichen konnten.

Zu Beginn eines jeden Versuchstages musste eine Agaroseplatte mit gewünschtem Durchmesser ausgewählt werden, da bei gefülltem Flussphantom keine Veränderungen an der Agaroseplatte mehr vorgenommen werden konnten. Zur Füllung des Flussphantoms diente eine an das System angeschlossene Rollerpumpe (Abb.5).

Bei Aktivierung der Rollerpumpe entstand ein Flüssigkeitskreislauf zwischen unserem Flussphantom und dem flüssigkeitsgefüllten Messbehälter (Abb.5). Mit Hilfe der Pumpe konnte über diesen Flüssigkeitskreislauf das Phantom gefüllt werden.

Da die Doppler-Messung durch die Kuppel und durch die obere Kammer unseres Phantoms erfolgte, erforderte es besonderer Sorgfalt, bei der Füllung des Phantoms Luftblasen zu vermeiden, da sich diese unter der Kuppel gesammelt und somit die Ultraschall-Messung beeinträchtigt hätten.

Je nach gewünschter Strömungsrichtung des Flusses konnte mit Hilfe von Katheterklemmen die Flussrichtung so verändert werden, dass sich der Fluss durch die Öffnung auf den Schallkopf zu oder von ihm weg bewegte. Bei der transthorakalen Anwendung der PVI-Methode in vivo fließt der Jet bei der Mitralklappeninsuffizienz vom Ultraschallkopf weg. Aus diesem Grund führten wir die Messungen mit einem Regurgitationsfluss weg vom Schallkopf durch. Zudem bestand die Vermutung, dass bei einer Jetrichtung auf den Schallkopf zu, es zu einer Abschwächung des reflektierten Ultraschallstrahls in den Turbulenzen des distalen Jets kommt. In unseren Vorversuchen spiegelte sich diese Vermutung in der Tatsache wider, dass die mit dem Kalibrationsstrahl gemessene Power kleiner war, wenn der Fluss sich auf den Schallkopf zu bewegte.

Für die Ultraschallmessung verwendeten wir ein handelsübliches System vom Typ Philips Sonos 5500. Für die PVI-Messung stand ein Prototyp-Matrix-Array-Schallkopf der Firma

Philips Medizinsysteme sowie eine Prototyp-Betriebs- und Analysesoftware zur Verfügung.

Gesichert wurden die Messdaten und Dopplerspektren sowohl auf 5,25“-Magneto-Optical-Disks als auch auf S-VHS-Videobändern. Auf den S-VHS Bändern speicherten wir sämtliche Messungen und Messwerte, sowohl der Mess- als auch der Kalibrationsstrahlen. Der digitalen Speicherung der Doppler-Signale dienten Magneto-Optical-Disks, um eine spätere offline-Analyse zu ermöglichen.

4.1.6. Durchführung der Messungen

Zur Aufzeichnung von Doppler-Signalen wurde der Ultraschallkopf senkrecht auf die Mitte unserer Phantomkuppel montiert. Mittels optischer Kontrolle des Ultraschallbildes konnte der Schallkopf dann so ausgerichtet werden, dass die Regurgitationsöffnung genau im Zentrum unseres Ultraschallbildes abgebildet wurde. Zur Sicherstellung der Messbedingungen wurde der Transducer an einem Stativ befestigt (Abb. 5).

Bei axialer Positionierung des Messvolumens in der Vena contracta des Regurgitationsflusses erhielt man durch Wechsel vom Sektorbildmodus auf den gepulsten Doppler (PW-Modus) ein Geschwindigkeits-Dopplerspektrum. Die Lage des sample volumes wurde unter Kontrolle des Doppler-Signals ausgerichtet (optische und akustische Kontrolle). Die Intensität des Doppler Signals wurde im Zentrum des Insuffizienzflusses zunehmend stärker. Bei maximal erreichbarer Intensität befand sich somit unser Kalibrationsstrahl im Zentrum des Flusses.

Bei jeder Messung mussten in einem ersten Schritt die Mean Power und der Kalibrationskoeffizient bestimmt werden. Die Mean Power war definiert als ein gemittelter Wert der backscattered Power aus dem Kalibrationsstrahl über die zeitliche Dauer des Spektrums. Sie entsprach damit unserem Wert für die P_{ref} (s. 4.1.4.) und stellte die Grundlage für die Ermittlung des Kalibrationskoeffizienten und der Querschnittsfläche dar. In einem zweiten Schritt konnten die Regurgitationsöffnung und die Flussstärke bestimmt werden (s. 2.1.).

Bei der Analyse des Spektrums wurden eine obere und eine untere Geschwindigkeitsgrenze (Abb. 7) definiert. Bei den laminaren Flüssen nahmen wir jeweils zwei Messungen vor. In der ersten Messung setzten wir die Grenzen so, dass nur der laminare Anteil in die Analyse einging. Die unteren Geschwindigkeitsbereiche, in denen beim laminaren Fluss nur eine sehr geringe Intensität war, wurden dann nicht mit

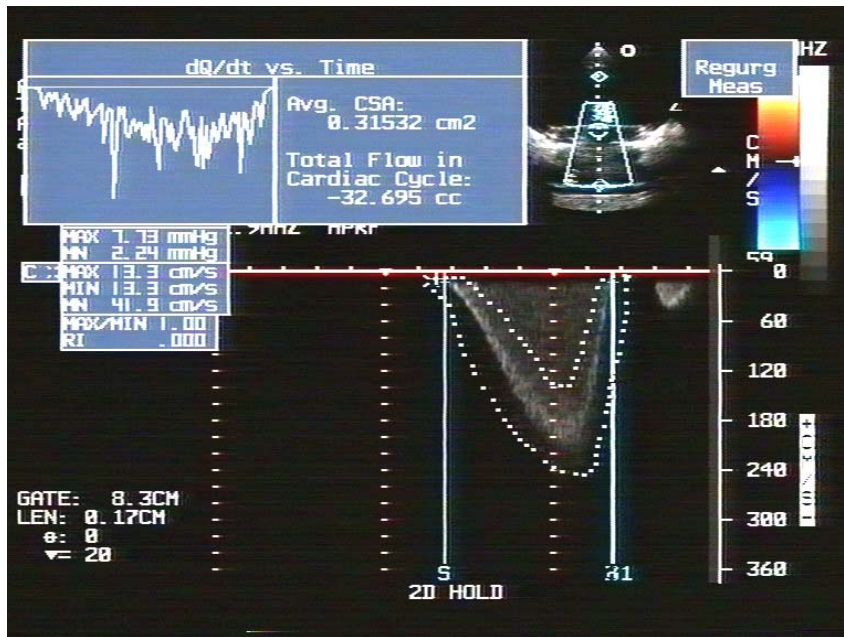


Abbildung 7: Beispiel für einen laminaren, pulsatilen Fluss mit ausschließlicher Analyse des laminaren Geschwindigkeitsspektrums

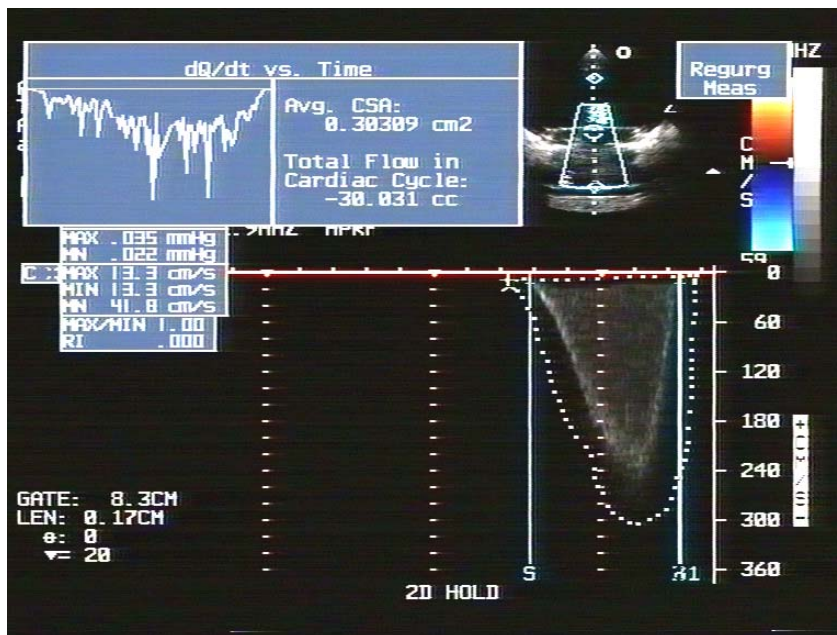


Abbildung 8: Beispiel für einen laminaren, pulsatilen Fluss mit Analyse des gesamten Geschwindigkeitsspektrums

berücksichtigt (Abb. 7). Bei der zweiten Messung wurde das gesamte Geschwindigkeits-Dopplerspektrum analysiert (Abb. 8).

Bei den isodirektionalen Flüssen erfolgte die Messung ausschließlich im gesamten Geschwindigkeitsbereich (Abb. 10 und 30f).

Bei der Analyse des Dopplerspektrums wurde ein gelegentlich auftretender schmaler, signalintensiver Bereich nahe der Nulllinie des Spektrums von der Analyse ausgeschlossen (Abb. 4a), da es sich hierbei um Reflexionen von langsameren, turbulenten Fluss außerhalb der Vena contracta handelte.

Bei jeder Regurgitationsöffnung wurden verschiedene Flussraten und verschiedene Flussvolumina bei allen drei Flusscharakteristika jeweils einmal bestimmt. Bei den kontinuierlichen Flüssen begannen wir mit einer Flussrate von 10 ml/s und erhöhten in Schritten von je 10 ml/s bis auf 50 ml/s.

Da die PVI-Software nur für die Messung von Regurgitationsvolumina konzipiert wurde, legten wir ein zeitliches Intervall des zu analysierenden Dopplerspektrums von genau einer Sekunde und erhielten somit die Flussrate in ml/s (Abb. 9).

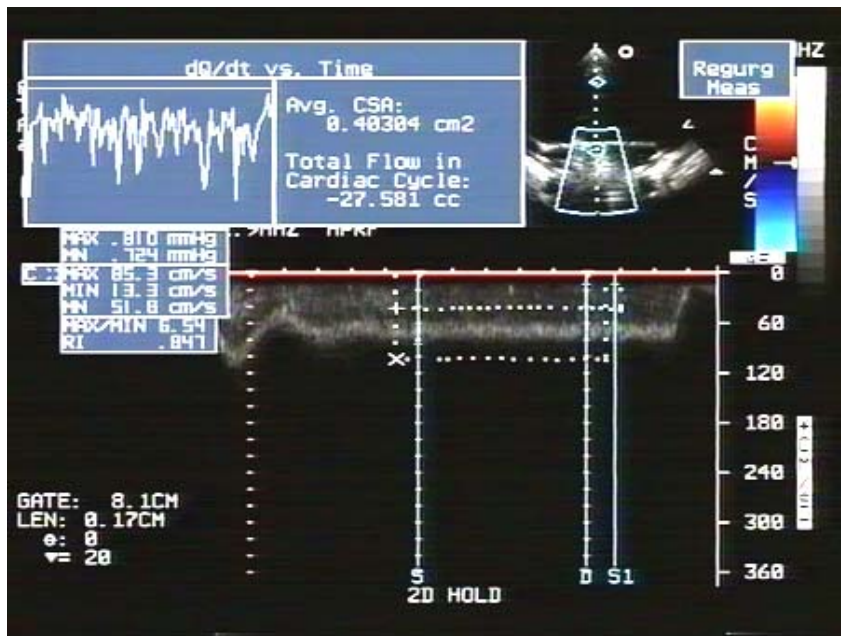


Abbildung 9: Darstellung eines kontinuierlichen, laminaren Flusses. Zur Flussratenbestimmung wurde genau 1 Sekunde des Flusses analysiert (Intervall zwischen S und D).

Bei den pulsatilen Flüssen variierten wir die Flussvolumina zwischen 20, 30, 40 und 50 ml. Wir injizierten diese Volumina entsprechend der Dauer einer Austreibungsphase des linken Ventrikels, während der der Regurgitationsfluss durch die Mitralklappe durchtritt, in weniger als einer Sekunde. Analysiert wurde das Spektrum in diesem Fall von Beginn bis zum Ende des Flusses (Abb. 7 u. 8).

4.2. In vivo Messungen

4.2.1. In vivo Analyse eines laminaren Mitralinsuffizienzflusses unter Einbeziehung des gesamten Geschwindigkeitsspektrums

Exemplarisch führten wir bei einer Patientin eine PVI-Analyse des Mitralinsuffizienzflusses durch mit der Fragestellung, ob der niedrige Teil des Doppler-Spektrums mit niedrigen Geschwindigkeiten in vivo störende Nebeninformationen (i.S. von Turbulenzen) enthält. Hierzu wurden bei einer Patientin zwei Messungen durchgeführt. Bei der ersten Messung wurde ausschließlich das laminare Geschwindigkeitsspektrum analysiert. In einer zweiten Messung ging - entgegen den bisherigen Empfehlungen - das gesamte Geschwindigkeitsspektrum in die Analyse ein. Gemäß unserer Hypothese dürfte sich das Resultat durch diese unterschiedliche Analyse nicht verändern.

Diese Untersuchung wurde - um optimale Untersuchungsbedingungen zu haben - bei einer Patientin der Universitätsklinik Essen durchgeführt, von der wir aus Voruntersuchungen wussten, dass sich in der Vena contracta ein schmales, laminares Dopplerspektrum darstellte.

Für die Messung und Analyse verwendeten wir dasselbe Ultraschallgerät sowie dieselbe Software wie für den experimentellen Teil.

4.2.2. Vergleich von PVI - Messung und MRT - Analyse bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz

Darüber hinaus verglichen wir bei 25 Patienten mit unterschiedlichen Regurgitationsflüssen die PVI-Analyse des Regurgitationflusses mit der MRT-Quantifizierung. Die Messungen führte PD Dr. Thomas Buck (OA der kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik Essen) durch. Die MRT-Untersuchungen wurden im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Essen ausgewertet. Die Quantifizierung des Regurgitationsvolumens mittels MRT-Daten erfolgte nach der Methode von Fujita et, bei der das mitrale Regurgitationsvolumen als Differenz zwischen mitralem Einfluss und aortalem systolischem Fluss berechnet wird (Fujita, N. et al. 1994).

Die Querschnittsfläche kann mit dem MRT nicht direkt bestimmt werden, so dass wir in vivo keine Validierung der Querschnittsflächenbestimmung vornehmen konnten.

Bei den Patienten, bei denen sich ein schmales laminares Dopplerspektrum zeigte, konnte das Geschwindigkeitsspektrum (analog zu den experimentellen Analysen) durch eine obere und eine untere Geschwindigkeitsgrenze begrenzt werden. Bei den anderen Patienten, bei denen sich Jets mit nahezu homogener Signalverteilung im Geschwindigkeitsspektrum zeigten (entsprechend dem isodirektionalen Fluss), musste das gesamte Geschwindigkeitsspektrum in die Analyse miteinbezogen werden.

5. Statistische Auswertung der Daten

Die Werte der PVI-Analyse unseres Dopplerspektrums verglichen wir mittels Regressionsanalyse mit den Referenzwerten (Querschnittsfläche, Flussrate, Flussvolumen). Bei den in vitro Versuchen waren die anatomische Klappenöffnungsfläche sowie die am Injektomaten eingestellten Flussraten respektive die injizierten Volumina bei den pulsatilen Flüssen die Referenzwerte. In vivo verglichen wir die PVI - Messungen mit den Ergebnissen der MRT - Quantifizierung.

Zur Quantifizierung der Übereinstimmung mit den Referenzwerten bestimmten wir jeweils die Korrelationskoeffizienten und die Regressionsgleichungen.

Des Weiteren trugen wir die Differenzen zwischen gemessenen PVI-Werten und Referenzwerten graphisch in Form einer Bland-Altman-Analyse auf (Bland, J. M. et Altman, D. G. 1986). Hierzu plotteten wir auf die y-Achse unseres Graphen die Differenzen, den Mittelwert der Differenzen sowie die doppelte Standardabweichung der Differenzen gegenüber den Referenzwerten auf der x - Achse.

Die Überprüfung der statistischen Signifikanz mittels t-Test erfolgte anhand einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

6. Ergebnisse

6.1. In vitro Ergebnisse

6.1.1. Signalqualität der in vitro Messungen

In den ersten Versuchen mit Plexiglasscheiben zur Trennung der beiden Kammern des Modells zeigte sich, dass an den Plexiglasscheiben Reflektionen entstanden, wodurch es zu einer systematischen Überschätzung der berechneten Werte kam.

Für die eigentlichen Messungen kamen daher Agaroseplatten zum Einsatz, welche sich problemlos in unser Flussphantom einbauen ließen und dem mechanischen Druck gut standhielten.

Nach Füllung des Flussphantoms und Positionierung des Schallkopfes auf der Kuppel des Phantoms erhielten wir erwartungsgemäß einen typischen Regurgitationsfluss mit typischem Regurgitationsjet im Farbdoppler.

Kurz hinter der Regurgitationsöffnungsfläche, in der Mitte des Jets, in der Vena contracta, war die Signalintensität am höchsten und wir erhielten einen laminaren Fluss mit schmalen Geschwindigkeitsspektrum. Bei leichter Entfernung des sample volumes von der Vena contracta und der Regurgitationsöffnung wurde die Intensität unseres Signals in vivo und in vitro deutlich schwächer und das Geschwindigkeitsspektrum turbulenter.

Die Doppler-sonographisch dargestellten Geschwindigkeiten stiegen erwartungsgemäß mit der Größe der am Injektomaten eingestellten Flussrate an.

Wie in den Grundlagen beschrieben, entstanden schon bei kleinen Blasen und Konglomeraten in unserer Flüssigkeit Artefakte, welche die Messungen deutlich beeinträchtigten. Bei sorgfältiger Befreiung des Phantoms von Luftblasen sowie durch die Benutzung des destillierten Wassers zur Erzeugung der Messlösung konnte dieses Problem jedoch vermieden werden.

Die zur Erzeugung der Turbulenzgrade benutzten Netze ließen sich gut auf der Agarose befestigen, so dass auch sie dem mechanischen Druck während der Messungen standhielten. Nach Einbau unseres engmaschigen Netzes erhielten wir ein Dopplerspektrum, bei dem die Signalintensität über nahezu alle Geschwindigkeitsbereiche verteilt war im Sinne unseres isodirektionalen Spektrums (Abb. 10). Das, nach Einbau eines weitmaschigen

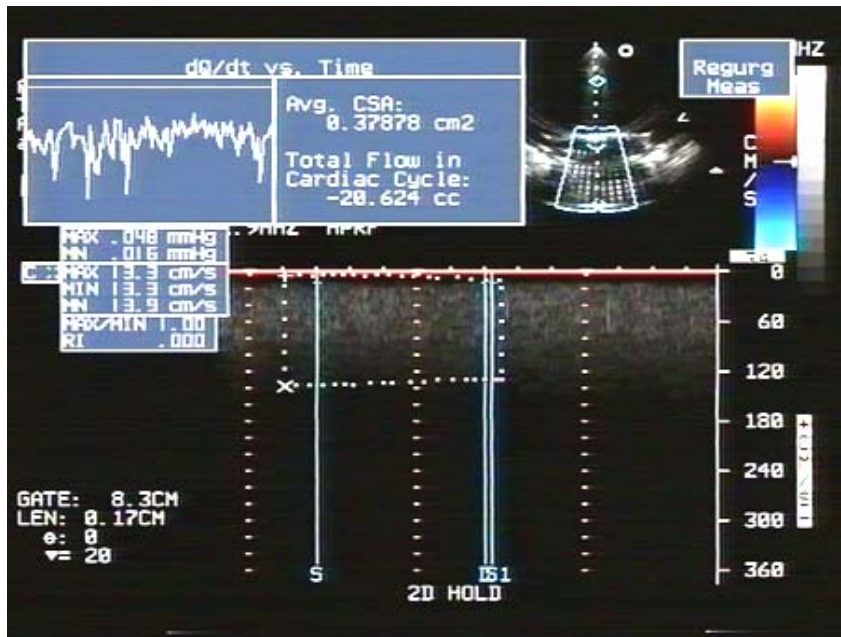


Abbildung 10: Beispiel für einen kontinuierlichen Fluss mit Modifikation des Flussverhaltens durch ein engmaschiges Netz (nichtlaminarer, isodirektionaler Fluss)

Netzes entstandene Spektrum (Abb.11), lag bezüglich seines Flussverhaltens zwischen dem laminaren und dem isodirektionalen Spektrum. Es bestand hierbei eine deutliche Abgrenzbarkeit des oberen Endes des Geschwindigkeitsspektrums (vergleichbar dem laminaren Spektrum), jedoch war keine untere Grenze des Spektrums erkennbar, entsprechend einer Verteilung über alle Geschwindigkeitsbereiche (vergleichbar dem isodirektionalen Spektrum). Anhand der Dopplerspektren ließ sich schlussfolgern, dass bei zunehmender Engmaschigkeit des Netzes ein zunehmend turbulenter Fluss entstand.

Zudem veränderte der Regurgitationsjet mit wechselnder Flussgeschwindigkeit seinen Charakter. Bei schneller Flussgeschwindigkeit verstärkte sich der nicht-laminare Charakter des Jets.

Ein typisch turbulentes Spektrum - wie in dem ersten Intervall in Abb. 4c - ließ sich jedoch durch Modifikation der Öffnungen durch Kunststoffe nicht erzielen. Bei Verwendung eines noch engmaschigeren Netzes wäre der mechanische Druck auf die Agarose zu stark gewesen, was während der Messungen - vor allem im höheren Geschwindigkeitsbereich – zum Bruch der Agaroseplatte geführt hätte.

In ersten Versuchen zeigte sich bei Messungen mit immer größer werdenden Regurgitationsöffnungen, dass mit dem von uns verwendeten Ultraschall - Transducer bei laminaren Flüssen Größenbereiche zwischen 0,55 und 1 cm Durchmesser bestimmt werden konnten.

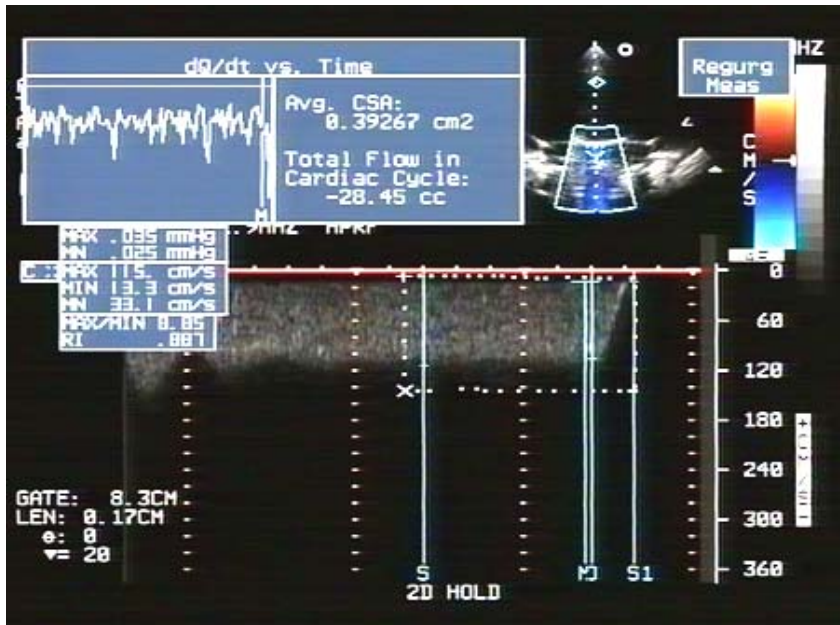


Abbildung 11: : Beispiel für einen kontinuierlichen Fluss mit Modifikation des Flussverhaltens durch ein weitmaschiges Netz (nichtlaminarer, isodirektionaler Fluss)

Es ließ sich jedoch zu Beginn nicht sicher vorhersagen, ob sich die Modifikation der Regurgitationsöffnungen mit den Netzen auf den Regurgitationsdurchmesser QF auswirkte. Da unsere primäre Fragestellung der Einfluss von Flussturbulenzen auf die PVI-Messung war, wählten wir für unsere Messreihen einen engeren Größenbereich, nämlich 0,7; 0,8 und 0,85 cm Durchmesser; entsprechend einer Fläche von 0,38; 0,5 und 0,56 cm². Messungenauigkeiten aufgrund technischer Limitationen (durch die Größe des Kalibrations- bzw. Messstrahls) sollten hierdurch verhindert werden.

6.1.2. Messwerte

Zunächst führten wir unsere Messungen jeweils mit (durch den Injektomaten erzeugten) kontinuierlichen Flüssen durch, wobei wir den Fluss über eine Sekunde analysierten. Anschließend wurden Regurgitationsfluss und Klappenöffnungsfläche bei pulsatilen Flüssen bestimmt. In Tab. 1 sind alle gemessenen Werte für die kontinuierlichen Flüsse dargestellt, in Tab. 2 entsprechend alle Werte für die pulsatilen Flüsse:

Tabelle 1: Messergebnisse bei kontinuierlichen Flüssen

Messwert	Klappenöffnungsfläche in cm ² (anatomisch)	Flussrate in ml/s	Flussverhalten/Modifikation des Flussverhaltens	Geschwindigkeitsbereich des analysierten Dopplerspektrums	Gemessene Flussrate in ml/s	Gemessene Klappenöffnungsfläche in cm ² (effektiv)
1	0,38	10	Laminar	Laminares Spektrum	9,2998	0,26367
2	0,38	20	Laminar	Laminares Spektrum	21,415	0,29347
3	0,38	30	Laminar	Laminares Spektrum	28,484	0,26032
4	0,38	40	Laminar	Laminares Spektrum	43,456	0,28474
5	0,38	50	Laminar	Laminares Spektrum	56,236	0,29083
6	0,38	10	Laminar	Gesamtes Spektrum	9,7949	0,28717
7	0,38	20	Laminar	Gesamtes Spektrum	17,335	0,28939
8	0,38	30	Laminar	Gesamtes Spektrum	27,971	0,3125
9	0,38	40	Laminar	Gesamtes Spektrum	37,485	0,3084
10	0,38	50	Laminar	Gesamtes Spektrum	47,221	0,3037
11	0,38	10	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	9,7115	0,25634
12	0,38	20	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	19,893	0,28248
13	0,38	30	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	32,796	0,31814
14	0,38	40	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	41,534	0,31166
15	0,38	50	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	48,436	0,30856
16	0,38	10	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	10,778	0,27017
17	0,38	20	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	20,559	0,29026
18	0,38	30	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	28,139	0,27419
19	0,38	40	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	42,777	0,31796
20	0,38	50	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	45,587	0,32097
21	0,5	10	Laminar	Laminares Spektrum	9,879	0,37186
22	0,5	20	Laminar	Laminares Spektrum	21,99	0,42183
23	0,5	30	Laminar	Laminares Spektrum	28,216	0,36495
24	0,5	40	Laminar	Laminares Spektrum	37,39	0,3527
25	0,5	50	Laminar	Laminares Spektrum	45,482	0,34523
26	0,5	10	Laminar	Gesamtes Spektrum	9,433	0,35077
27	0,5	20	Laminar	Gesamtes Spektrum	17,956	0,35201
28	0,5	30	Laminar	Gesamtes Spektrum	28,343	0,39511
29	0,5	40	Laminar	Gesamtes Spektrum	38,578	0,42906
30	0,5	50	Laminar	Gesamtes Spektrum	47,371	0,41947
31	0,5	10	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	12,034	0,3981
32	0,5	20	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	21,467	0,42129
33	0,5	30	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	28,595	0,38577

34	0,5	40	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	39,29	0,43184
35	0,5	50	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	54,127	0,46522
36	0,5	10	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	11,183	0,37519
37	0,5	20	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	19,765	0,34397
38	0,5	30	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	27,324	0,34629
39	0,5	40	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	37,378	0,36046
40	0,5	50	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	45,485	0,36422
41	0,57	10	Laminar	Laminares Spektrum	10,515	0,43637
42	0,57	20	Laminar	Laminares Spektrum	19,029	0,41232
43	0,57	30	Laminar	Laminares Spektrum	27,581	0,40304
44	0,57	40	Laminar	Laminares Spektrum	44,418	0,4771
45	0,57	50	Laminar	Laminares Spektrum	47,189	0,4676
46	0,57	10	Laminar	Gesamtes Spektrum	10,1	0,41762
47	0,57	20	Laminar	Gesamtes Spektrum	18,103	0,40808
48	0,57	30	Laminar	Gesamtes Spektrum	28,325	0,46758
49	0,57	40	Laminar	Gesamtes Spektrum	37,855	0,44342
50	0,57	50	Laminar	Gesamtes Spektrum	46,492	0,48553
51	0,57	10	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	12,833	0,466
52	0,57	20	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	23,206	0,46642
53	0,57	30	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	28,45	0,39267
54	0,57	40	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	43,831	0,4487
55	0,57	50	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	47,737	0,40273
56	0,57	10	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	11,526	0,38287
57	0,57	20	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	20,624	0,37878
58	0,57	30	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	33,974	0,42348
59	0,57	40	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	38,355	0,38563
60	0,57	50	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	52,802	0,42449

Tabelle 2: Messergebnisse bei pulsatilen Flüssen

Messwert	Klappenöffnungsfläche in cm ² (anatomisch)	Flussvolumen in ml	Flussverhalten/Modifikation des Flussverhaltens	Geschwindigkeitsbereich des analysierten Dopplerspektrums	Gemessenes Flussvolumen in ml	Gemessene Klappenöffnungsfläche in cm ² (effektiv)
1	0,38	20	Laminar	Laminares Spektrum	19,734	0,29355
2	0,38	30	Laminar	Laminares Spektrum	32,695	0,31532
3	0,38	40	Laminar	Laminares Spektrum	40,699	0,26231
4	0,38	50	Laminar	Laminares Spektrum	50,897	0,26826
5	0,38	20	Laminar	Gesamtes Spektrum	21,008	0,27364
6	0,38	30	Laminar	Gesamtes Spektrum	30,031	0,30309
7	0,38	40	Laminar	Gesamtes Spektrum	38,802	0,30008
8	0,38	50	Laminar	Gesamtes Spektrum	48,884	0,29295
9	0,38	20	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	19,643	0,28728
10	0,38	30	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	28,247	0,28495
11	0,38	40	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	38,297	0,27463
12	0,38	50	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	51,318	0,30441
13	0,38	20	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	21,728	0,29686
14	0,38	30	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	29,867	0,29722
15	0,38	40	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	39,694	0,28321
16	0,38	50	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	45,913	0,29422
17	0,5	20	Laminar	Laminares Spektrum	21,766	0,35556
18	0,5	30	Laminar	Laminares Spektrum	33,091	0,40593
19	0,5	40	Laminar	Laminares Spektrum	38,846	0,34418
20	0,5	50	Laminar	Laminares Spektrum	50,329	0,39779
21	0,5	20	Laminar	Gesamtes Spektrum	19,417	0,40478
22	0,5	30	Laminar	Gesamtes Spektrum	29,643	0,41726
23	0,5	40	Laminar	Gesamtes Spektrum	38,342	0,38911
24	0,5	50	Laminar	Gesamtes Spektrum	50,072	0,45529
25	0,5	20	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	22,817	0,44268
26	0,5	30	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	30,591	0,4
27	0,5	40	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	38,765	0,54981
28	0,5	50	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	50,64	0,41879
29	0,5	20	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	20,849	0,40025
30	0,5	30	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	27,389	0,34871
31	0,5	40	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	37,677	0,37191

32	0,5	50	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	47,017	0,33405
33	0,57	20	Laminar	Laminares Spektrum	20,171	0,40472
34	0,57	30	Laminar	Laminares Spektrum	33,742	0,43637
35	0,57	40	Laminar	Laminares Spektrum	41,475	0,42836
36	0,57	50	Laminar	Laminares Spektrum	54,834	0,42944
37	0,57	20	Laminar	Gesamtes Spektrum	21,284	0,42295
38	0,57	30	Laminar	Gesamtes Spektrum	29,289	0,46315
39	0,57	40	Laminar	Gesamtes Spektrum	39,327	0,40884
40	0,57	50	Laminar	Gesamtes Spektrum	46,917	0,4205
41	0,57	20	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	23,984	0,45274
42	0,57	30	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	33,5	0,48484
43	0,57	40	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	39,562	0,37072
44	0,57	50	Isodirektional/ weites Netz	Gesamtes Spektrum	53,116	0,43621
45	0,57	20	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	24,106	0,41254
46	0,57	30	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	34,104	0,43571
47	0,57	40	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	43,486	0,44905
48	0,57	50	Isodirektional/ enges Netz	Gesamtes Spektrum	54,975	0,40676

6.1.3. Flussquantifizierung

Da gemäß unserer Hypothese laminare und nicht-laminare, isodirektionale Flüsse gleichermaßen präzise mit der PVI-Messung bestimmt werden, trugen wir zunächst alle gemessenen Werte der kontinuierlichen Flüsse unabhängig vom Flussverhalten in einem Graphen auf (Abb.12).

Die minimal gemessene Flussrate betrug 9,3 ml/s, der maximal gemessene Wert 56,2 ml/s. Der Korrelationskoeffizient zwischen den am Injektomat eingestellten und den gemessenen kontinuierlichen Flüssen betrug 0,98 (Abb.12) (Mittelwert der Differenzen = $-0,28 \pm 2,45$ ml/s; $p = \text{ns vs. } 0$). Die gemessenen Werte bei 50 ml/s variierten zwischen 45,48 und 56,24 ml/s (Mittelwert = $48,68 \pm 3,48$ ml/s). Bei 10 ml/s lagen die Messwerte zwischen 9,30 und 12,89 ml/s (Mittelwert = $10,59 \pm 1,06$ ml/s). Die absolute Abweichung war somit im höheren Geschwindigkeitsbereich mit einer Standardabweichung von 3,48 ml/s größer als im niedrigen Geschwindigkeitsbereich mit 1,06 ml/s (Bland-Altman Analyse, Abb. 13). Prozentual in Bezug auf den Mittelwert lag die Abweichung jedoch mit 7,1 % bei einer Flussrate von 50 ml/s unter dem Wert der prozentualen Abweichung bei 10 ml/s mit 9,9 %.

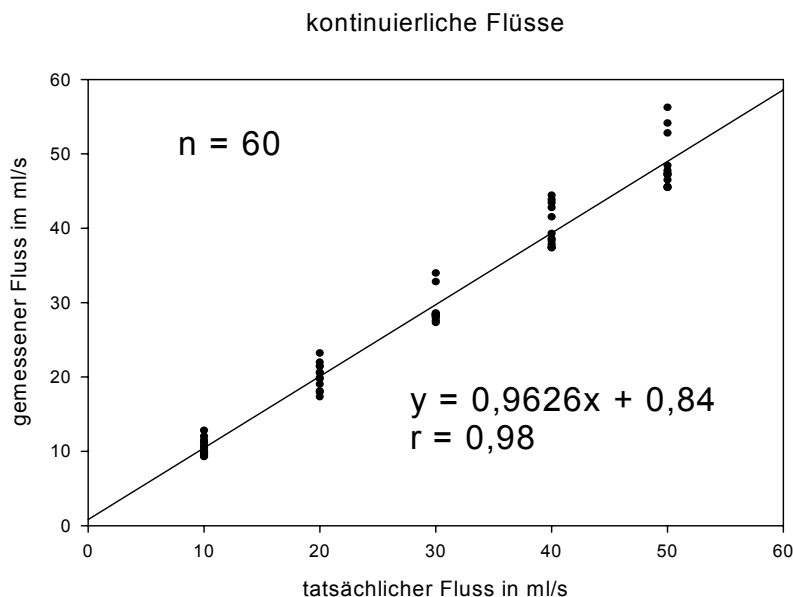


Abbildung 12: Ergebnisse der Flussratenbestimmung bei kontinuierlichen Flüssen für laminare und isodirektionale Flussspektren

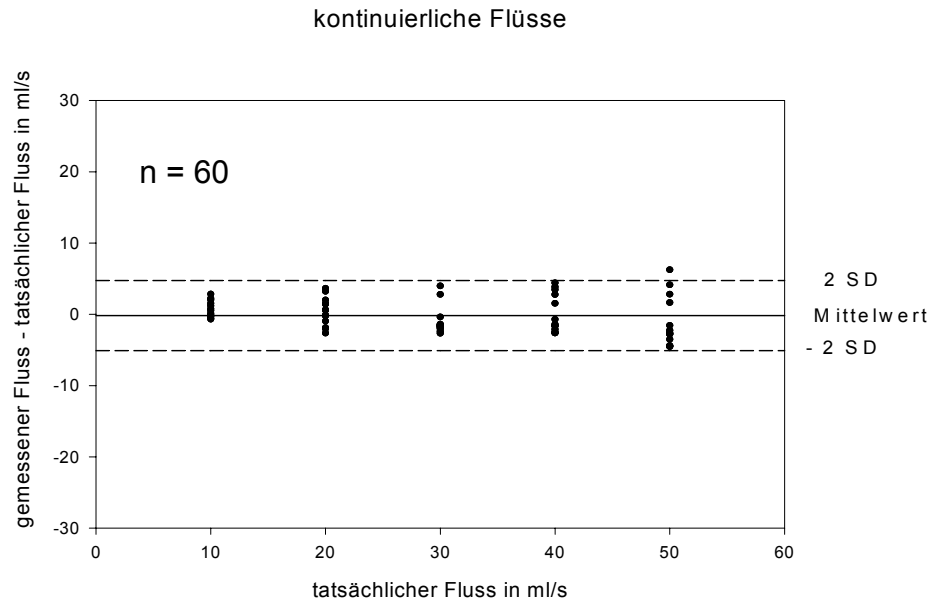


Abbildung 13: Bland-Altman Analyse der Flussratenbestimmung bei kontinuierlichen Flüssen ($p = ns$ vs. 0)

Auch bei der Flussvolumenbestimmung der pulsatischen Flüsse stellten wir eine hohe Genauigkeit der PVI-Messung fest, wie der Korrelationskoeffizient von ebenfalls 0,98 (Abb. 14). widerspiegelt. Der Mittelwert der Differenzen betrug 0,59 ml mit einer Standardabweichung von 2,2 ml ($p = ns$ vs. 0). Vergleichbar mit den kontinuierlichen Flüssen war die Bandbreite der gemessenen Flussvolumina auch hier bei größeren Volumina höher als bei kleineren Volumina wie die Bland-Altman Analyse (Abb. 15)

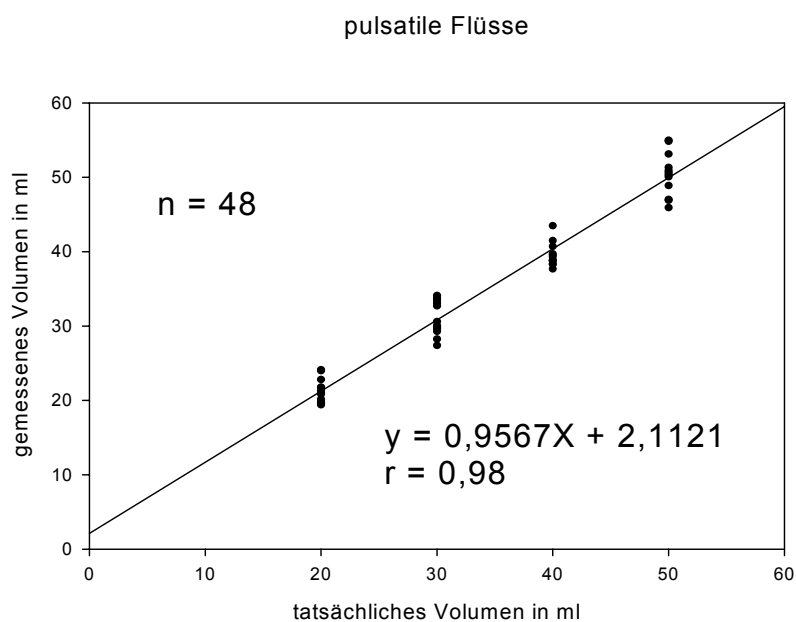


Abbildung 14: Flussvolumenbestimmung bei pulsatischen Flüssen

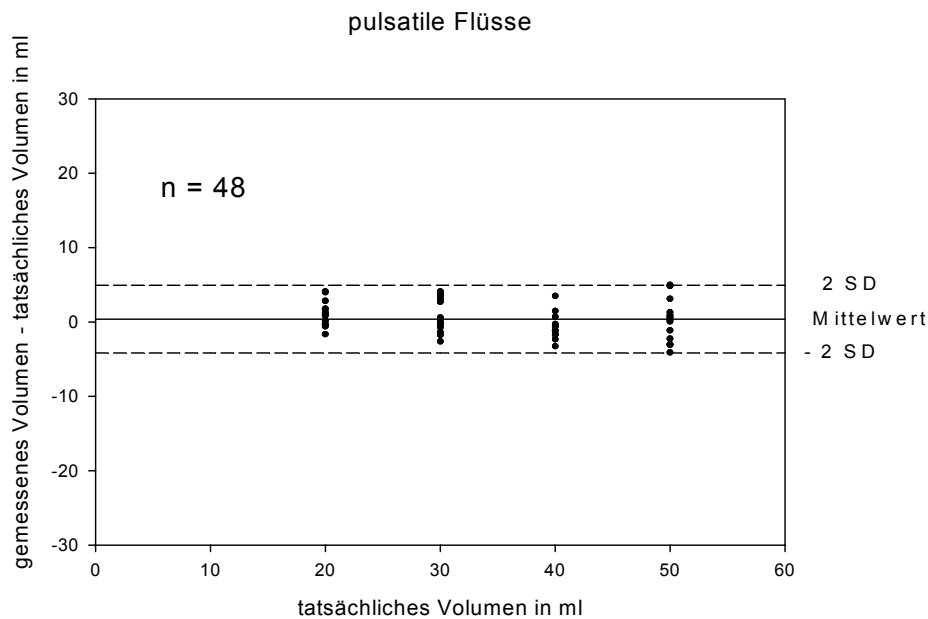


Abbildung 15: Bland - Altman Analyse der Flussvolumenbestimmung bei pulsatilen Flüssen ($p = ns$ vs. 0)

darstellt. Bei vorgegebenem Flussvolumen von 20 ml variierten die gemessenen Werte zwischen 18,36 und 24,11 ml (Mittelwert = 21,31 ml \pm 1,53 ml). Bei 50 ml schwankten die Werte zwischen 45,913 und 54,975 (Mittelwert = 50,41 \pm 2,28 ml).

6.1.4. Bestimmung der Flussquerschnittsfläche

Bei der Querschnittsflächenbestimmung beobachteten wir gemäß dem bekannten Verhältnis zwischen der anatomischen Klappenöffnungsfläche und der EKÖF eine Unterschätzung der Querschnittsfläche um ca. 20 bis 30 % (Yoganathan, A. P. et al. 1988). In der Vena contracta war der Regurgitationsfluss durch die Flussdynamik demnach schmaler als die eigentliche anatomische Öffnungsfläche. Ausgehend von der Annahme, dass weder die Änderung der Geschwindigkeit noch der Flusscharakter Auswirkungen auf die Querschnittsflächenbestimmung anhand des Power-Integrals haben, stellten wir zunächst alle gemessenen Querschnittsflächen in Abhängigkeit von der anatomischen Öffnungsfläche dar, in Abb. 16 für kontinuierliche Flüsse und in Abb. 17 für pulsatile Flüsse.

Die Korrelationskoeffizienten zwischen der gemessenen Querschnittsfläche und der tatsächlichen Querschnittsfläche betrug bei den kontinuierlichen Flüssen 0,88 und bei den pulsatilen Volumina 0,86. Die Steigung der entsprechenden Regressionsgerade betrug 0,7278 bzw. 0,7565. Diese Werte entsprachen damit dem Koeffizienten von 0,65 bis 0,85 (Yoganathan, A. P. et al. 1988), der die Relation von effektiver Regurgitationsquerschnitts- und anatomischer Querschnittsfläche darstellt (s. 2.1.).

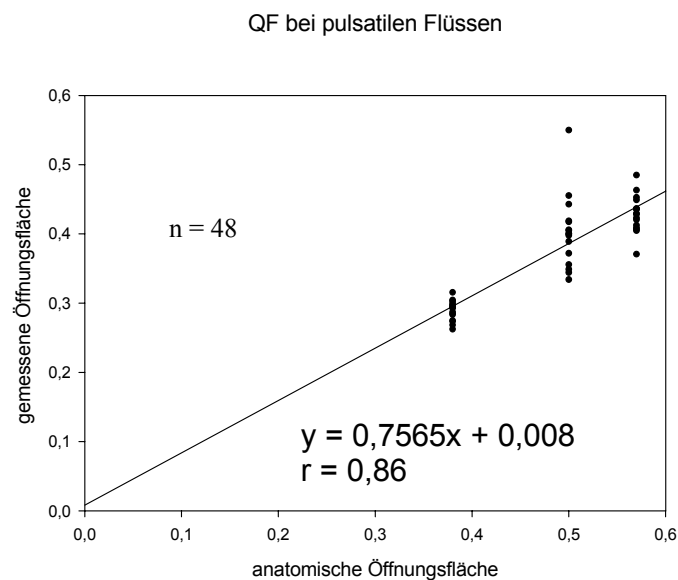


Abbildung 16: Ergebnisse der Querschnittsflächenbestimmung bei pulsatilen Flüssen

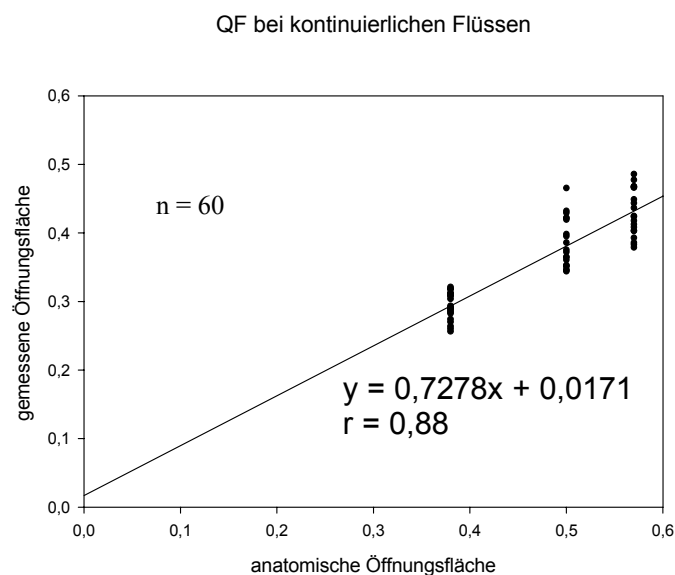


Abbildung 17: Ergebnisse der Querschnittsflächenbestimmung bei kontinuierlichen Flüssen

6.1.5. Analyse des gesamten Geschwindigkeitsspektrums bei laminaren Flüssen

Wie in 4.1.6. beschrieben, wurde die Analyse der laminaren Flüsse einmal im gesamten Dopplerspektrum ($n = 15$) (Abb. 8) und einmal ausschließlich im laminaren Geschwindigkeitsspektrum ($n = 15$) (Abb. 7) durchgeführt. Die unteren Geschwindigkeitsbereiche enthielten eine sehr geringe Signalintensität. Ausgehend von der Vermutung, dass die Genauigkeit der PVI-Analyse bei allen drei gemessenen Regurgitationsöffnungen gleich war, verglichen wir zunächst alle gemessenen Werte unabhängig von der Flussquerschnittsfläche. Die Flussratenbestimmung bei Analyse des gesamten Spektrums war mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,99 (mittlere Differenz = $-1,84 \text{ ml/s} \pm 0,96 \text{ ml/s}$) (Abb. 19) gleich präzise wie bei ausschließlicher Analyse des laminaren Spektrums mit 0,98 (mittlere Differenz = $-0,04 \text{ ml/s} \pm 2,88 \text{ ml/s}$) (Abb. 18).

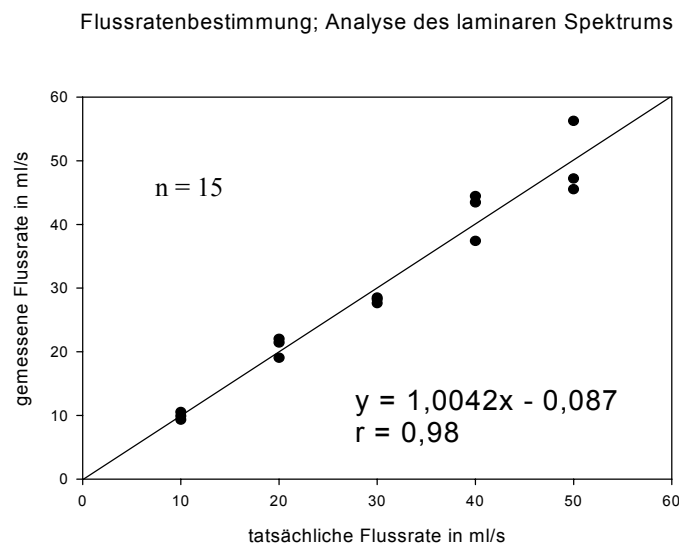


Abbildung 18: Ergebnisse der Flussratenbestimmung bei ausschließlicher Analyse des laminaren Spektrums (je Flussrate drei Werte für drei Regurgitationsöffnungsflächen)

Flussratenbestimmung; Analyse des gesamten Spektrums

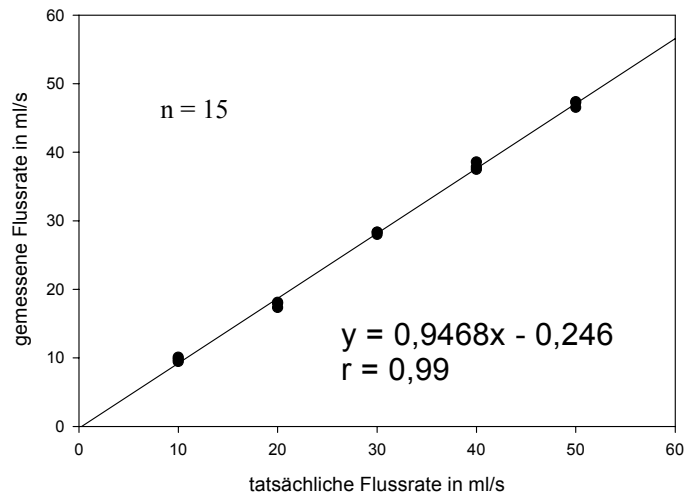


Abbildung 19: Ergebnisse der Flussratenbestimmung bei Analyse des gesamten Spektrums (je Flussrate drei Werte für drei Regurgitationsöffnungsflächen)

Die Querschnittsflächen-Bestimmungen bei kontinuierlichen Flüssen erwiesen sich ebenfalls als unabhängig von der angewandten Analysemethode ($r = 0,92$ versus $r = 0,94$) (Abb. 20 u. 21).

Kontinuierlicher, laminarer Fluss; Analyse des laminaren Spektrums

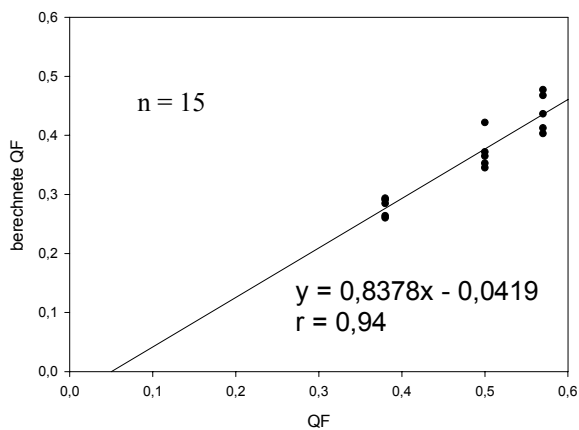


Abbildung 20: Querschnittsflächenbestimmung bei ausschließlicher Analyse des laminaren Spektrums (kontinuierliche Flüsse, je Öffnungsfläche fünf Werte für fünf Flussraten)

Kontinuierlicher, laminarer Fluss; Analyse des gesamten Spektrums

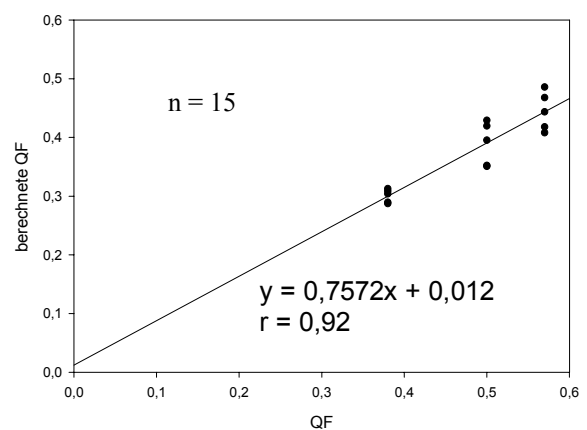


Abbildung 21: Querschnittsflächenbestimmung bei Analyse des gesamten Spektrums (kontinuierliche Flüsse, je Öffnungsfläche fünf Werte für fünf Flussraten)

Analog konnte auch bei der Volumenquantifizierung der pulsatilen Flüsse kein Unterschied in der Präzision der PVI - Messung bei Analyse des gesamten Geschwindigkeitsspektrums dargestellt werden ($r = 0,99$; mittlere Differenz = $1,52 \text{ ml} \pm 1,69 \text{ ml}$ versus $r = 0,99$; mittlere Differenz = $-0,58 \text{ ml} \pm 1,12 \text{ ml}$) (Abb. 22 und 23).

Pulsatiler, laminarer Fluss; Analyse des laminaren Spektrums

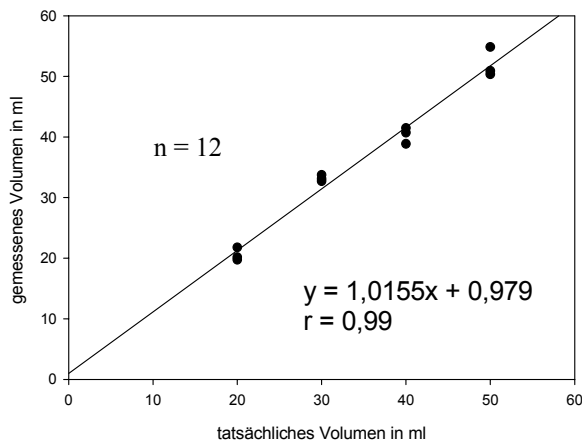


Abbildung 22: Volumenquantifizierung bei ausschließlicher Analyse des laminaren Spektrums (pulsatile Flüsse, je RV drei Werte für drei Öffnungsflächen)

Pulsatiler, laminarer Fluss; Analyse des gesamten Spektrums

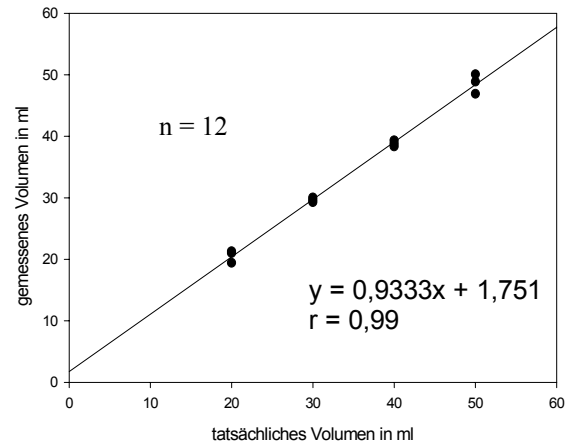


Abbildung 23: Volumenquantifizierung bei Analyse des gesamten Spektrums (pulsatile Flüsse, je RV drei Werte für drei Öffnungsflächen)

6.1.6. Vergleich von laminaren und nicht-laminaren, isodirektionalen Flüssen

6.1.6.1. Flussratenbestimmung bei kontinuierlichen Flüssen

Unsere 3 Flussverhältnisse konnten mittels Ultraschall – Technik gut reproduziert werden. Auch die verwendeten Kunststoffe, durch welche unser Regurgitationsjet floss, beeinträchtigten die Qualität der dargestellten Ultraschallbilder und Dopplerspektren nicht. Wie in 6.1.1. beschrieben, führten das verwendete weitmaschige und das engmaschige Netz zu zwei verschiedenen Ausprägungen isodirektionaler (nicht-laminarer) Flüsse. Bei Fluss durch das engmaschige Netz verteilten sich die Signalintensitäten nahezu gleichmäßig über das gesamte Geschwindigkeitsspektrum, jedoch mit nur noch schwacher Abgrenzbarkeit des oberen Spektrums (Abb. 10). Im Vergleich dazu erhielten wir bei Verwendung eines weitmaschigen Netzes ein Geschwindigkeits - Dopplerspektrum mit deutlicherer Abgrenzbarkeit der oberen Geschwindigkeitsgrenze (Abb. 11). Bei allen drei Flussverhältnissen wurden die Flussraten mit hoher Genauigkeit bestimmt mit Korrelationskoeffizienten von 0,98; 0,99 und 0,96 bei einer mittleren Differenz von $-0,04 \text{ ml/s} \pm 2,88 \text{ ml/s}$ versus $0,93 \text{ ml/s} \pm 2,09 \text{ ml/s}$ versus $-0,25 \pm 2,52$ (Abb. 24 - 26).

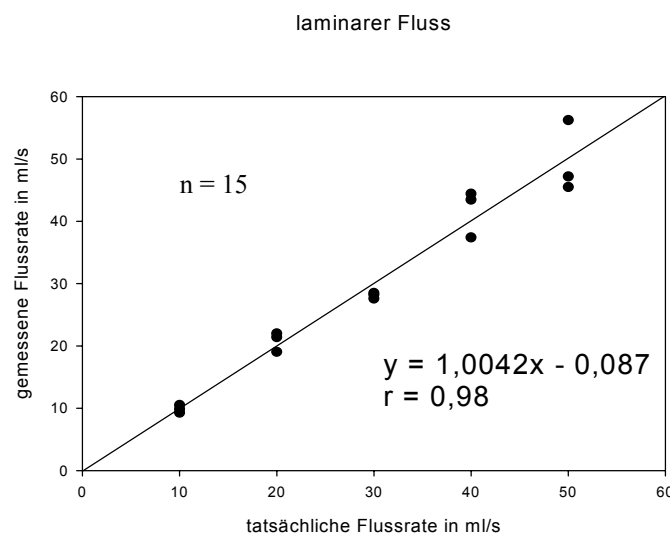


Abbildung 24: Flussratenbestimmung bei laminarem Fluss (kontinuierlicher Fluss)

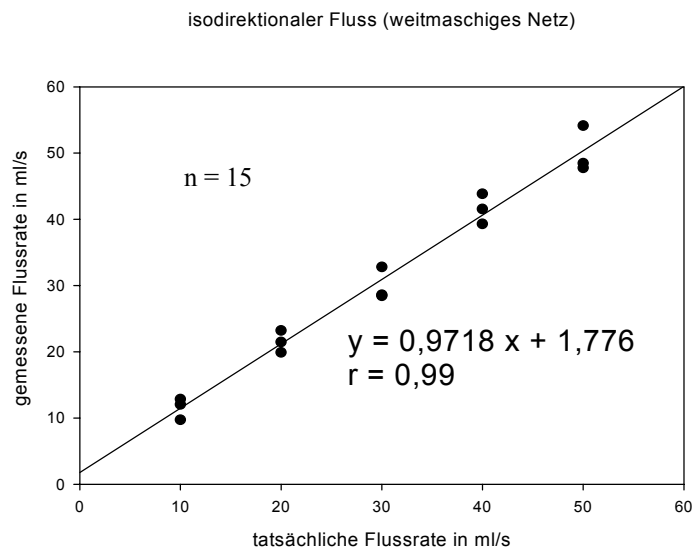


Abbildung 25: Flussratenbestimmung bei Modifikation des Flusses durch ein weitmaschiges Netz (isodirektionaler Fluss)

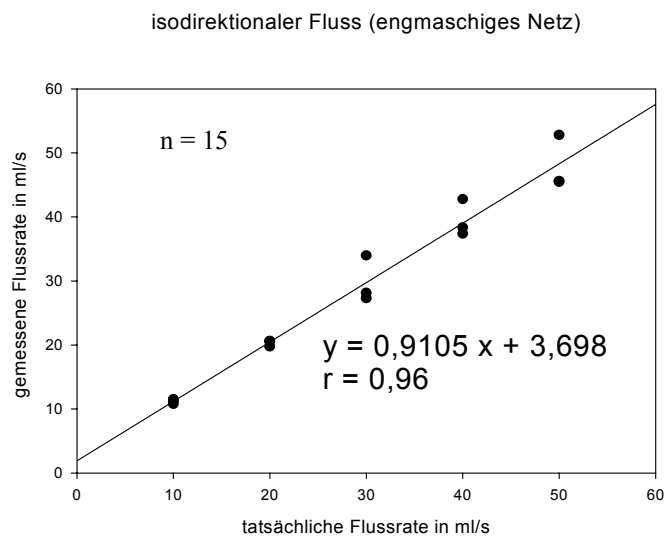


Abbildung 26: Flussratenbestimmung bei Modifikation des Flusses durch ein engmaschiges Netz (isodirektionaler Fluss)

6.1.6.2. Flussquerschnittsflächenbestimmung bei kontinuierlichen Flüssen

Entsprechend der Annahme, dass Flussgeometrie und Durchmesser der Vena contracta unabhängig von der Flussgeschwindigkeit sind, stellten wir alle gemessenen Querschnittsflächen mit allen unterschiedlichen Flussraten graphisch dar.

Bei der Querschnittsflächenbestimmung war die Breite der gemessenen Werte weiter gestreut als bei der Flussratenbestimmung, wie die Korrelationskoeffizienten von 0,88 bis 0,94 zeigten (Abb. 27 - 29), unter anderem bedingt durch das relativ schmale Spektrum unterschiedlicher Querschnittsflächen. Bei den zwei verschiedenen ausgeprägten isodirektionalen Flüssen berechneten sich Korrelationskoeffizienten von 0,92 (bei Modifikation des Flusses durch ein engmaschiges Netz) bzw. 0,88 (bei Modifikation des Flusses durch ein weitmaschiges Netz), verglichen mit 0,94 beim laminaren Fluss.

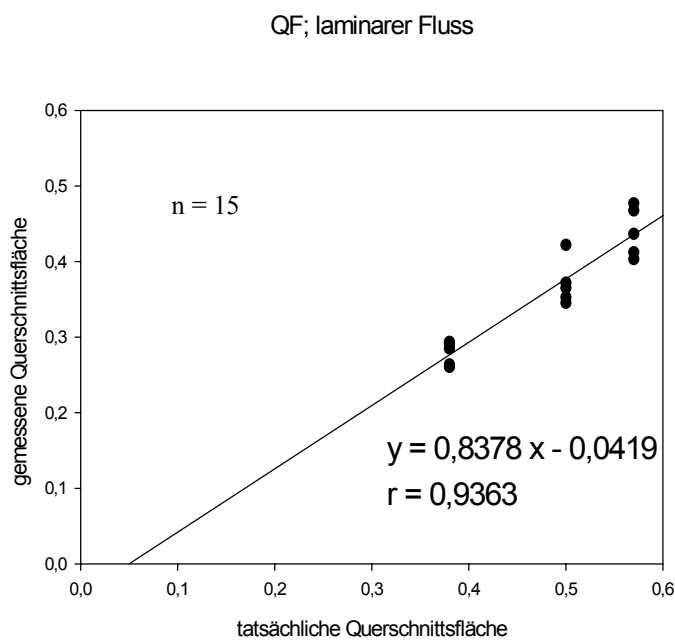


Abbildung 27: Querschnittsflächenbestimmung bei laminaren, kontinuierlichen Flüssen (je fünf Werte bei fünf verschiedenen Flussraten)

QF; isodirektionaler Fluss (weitmaschiges Netz)

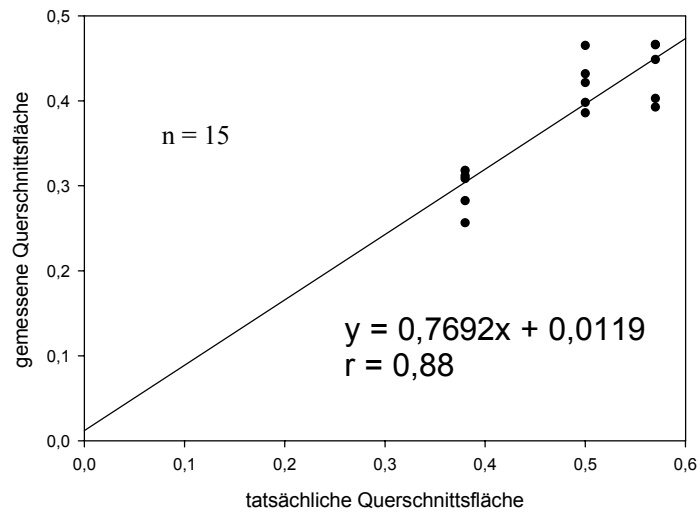


Abbildung 28: Querschnittsflächenbestimmung bei Modifikation des Flusses durch ein weitmaschiges Netz (isodirektionaler Fluss, je fünf Werte bei fünf verschiedenen Flussraten)

QF; isodirektionaler Fluss (engmaschiges Netz)

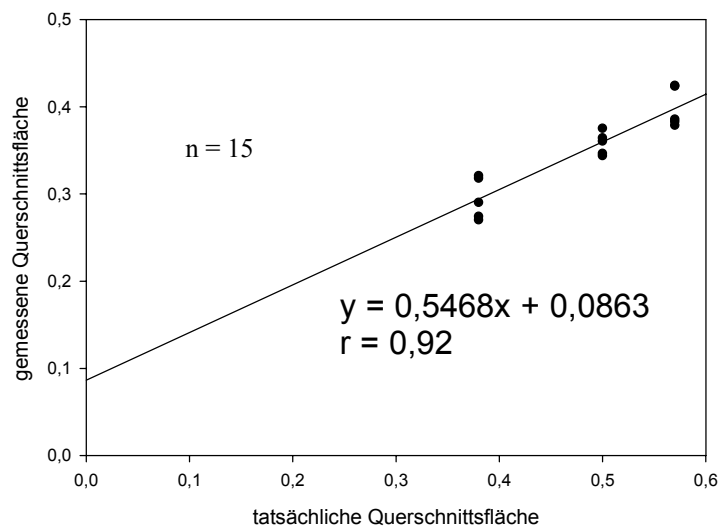


Abbildung 29: Querschnittsflächenbestimmung bei Modifikation des Flusses durch ein engmaschiges Netz (isodirektionaler Fluss, je fünf Werte bei fünf verschiedenen Flussraten)

6.1.6.3. Flussquantifizierung bei pulsatilen Flüssen

Bei den pulsatilen Flüssen führte die Variabilität der Flussverhältnisse innerhalb einer einzigen Messung vor allem bei den isodirektionalen Flüssen zu einer Veränderung der Intensitätenverteilung im Geschwindigkeitsspektrum. In der Mitte des Pulses – also zum Zeitpunkt der maximalen Flussgeschwindigkeit – war die Verteilung der Signalintensitäten im Dopplerspektrum am weitesten gestreut (Abb. 30 f). Dies zeigt, dass die von uns zur Turbulenzerzeugung eingesetzten Netze bei höheren Geschwindigkeiten eine stärkere Turbulenzentwicklung verursachten. Die maximalen Flussgeschwindigkeiten variierten bei den pulsierenden Flüssen in einem Größenrahmen von etwa 120 bis 350 cm/s.

Die Flussvolumenbestimmung erfolgte bei den zwei verschiedenen isodirektionalen Flussverhältnissen mit gleicher Genauigkeit wie die Flussratenbestimmung bei kontinuierlichen Flüssen mit Korrelationskoeffizienten von 0,963, 0,984 und 0,989 (Abb. 30), entsprechend einer mittleren Differenz von $1,52 \text{ ml} \pm 1,69 \text{ ml}$ versus $0,87 \text{ ml} \pm 1,97 \text{ ml}$ versus $0,57 \text{ ml} \pm 3,01 \text{ ml}$.

Die Veränderung des Turbulenzcharakters schien somit innerhalb des von uns dargestellten Bereiches keinen Einfluss auf die Genauigkeit der Volumenbestimmung zu haben (Abb. 30).

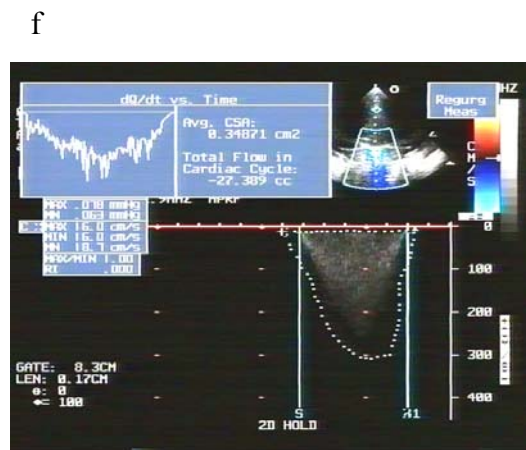
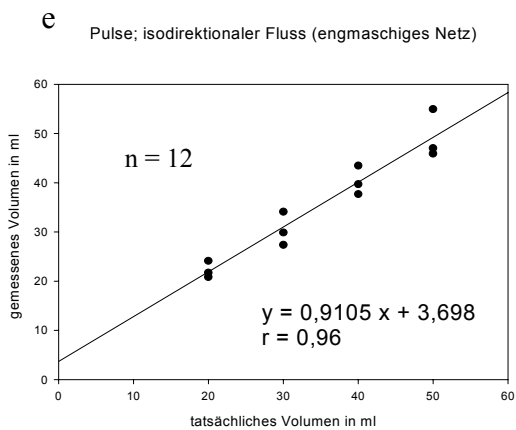
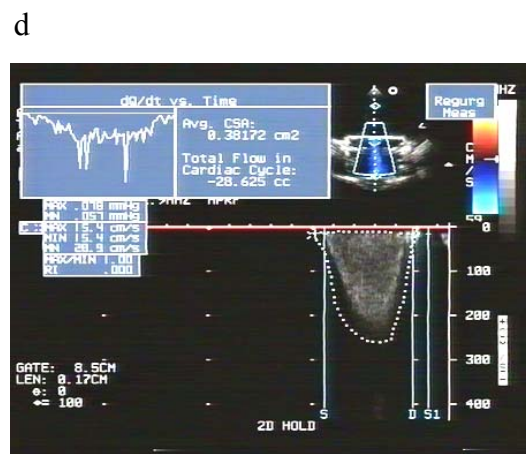
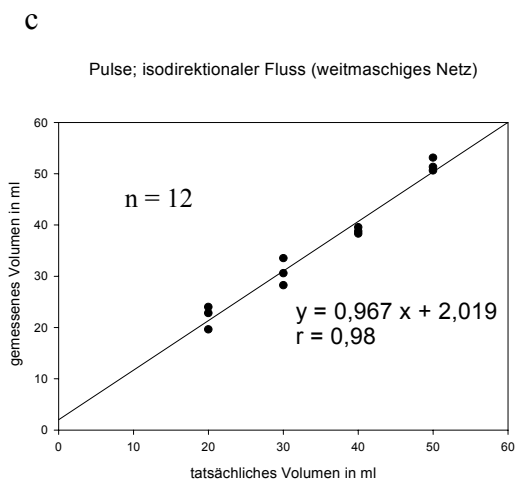
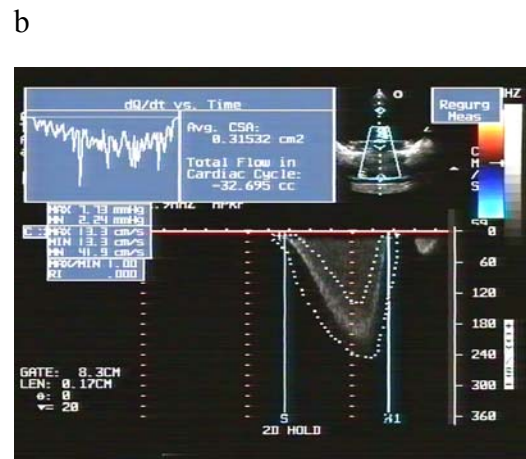
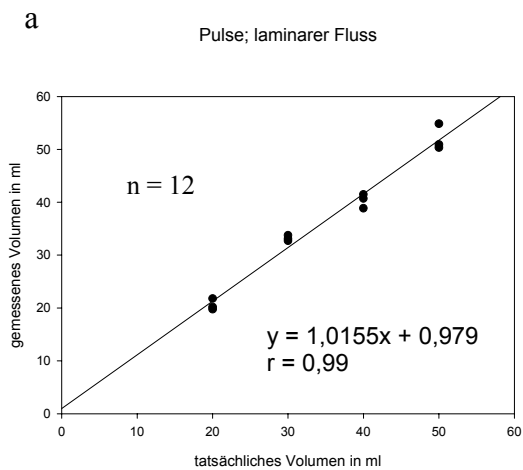


Abbildung 30: Volumenbestimmung der pulsatischen Flüsse mit exemplarischer Darstellung eines Dopplerspektrums des entsprechenden Flussverhaltens

6.1.6.4. Flussquerschnittsflächenbestimmung bei pulsatilen Flüssen

Zum Vergleich der gemessenen Flussquerschnittsflächen mit den wahren Öffnungsflächen erfolgte eine lineare Regressionsanalyse unter Einbeziehung aller, je Öffnungsfläche, getesteter Flussvolumina.

Beim laminaren Fluss sowie beim isodirektionalen Fluss, der bei Verwendung des engmaschigen Netzes entstand, ergab sich eine hohe Übereinstimmung mit einem Korrelationskoeffizient von je 0,94 (Abb. 31 u. 33).

Einen scheinbaren Einfluss auf die Genauigkeit der PVI-Messung schien aufgrund unserer Ergebnisse jener Flusscharakter zu haben, der durch Modifikation des Flusses mit Hilfe des weitmaschigen Netzes entstand und somit flussdynamisch gesehen eine Mittelstellung zwischen den beiden anderen Flussverhältnissen darstellte. Der hierzu bestimmte Korrelationskoeffizient lag bei 0,78. Bei graphischer Darstellung (Abb. 32) imponierten jedoch zwei Werte, welche sich deutlich von den anderen Messungen abhoben. Ein Wert wurde bei 40 ml/s und anatomischer Querschnittsfläche von 0,5 cm² bestimmt. Die PVI Messung von 0,55 cm² überschätzte die Fläche deutlich, obwohl die Flussvolumenbestimmung mit 38,37 sehr präzise war.

Der zweite Ausreißer ergab sich bei vorgegebenem Flussvolumen von 40 ml und anatomischer Öffnungsfläche von 0,57 cm². Bei dieser PVI - Messung wurde der Wert mit 0,37 cm² deutlich unterschätzt, obwohl auch bei dieser Berechnung das Flussvolumen exakt mit 39,56 ml quantifiziert wurde.

Als ursächlich für diese zwei Ausreißer vermuteten wir Artefakte (durch Staubpartikel) in unserem Kalibrations- oder Messstrahl, welche die P_{ref} beziehungsweise die P_{meas} verfälschten. Bei Ausschluss dieser zwei Werte von der Analyse steigt der Korrelationkoeffizient von 0,78 auf 0,97.

Die Steigung der Regressionsgeraden betrug bei den drei verschiedenen Flussverhältnissen zwischen 0,69 und 0,85. Diese Werte entsprechen dem Kontraktionskoeffizienten, welcher das Verhältnis von effektiver zu anatomischer Klappenöffnungsfläche kennzeichnet (s. 2.1.).

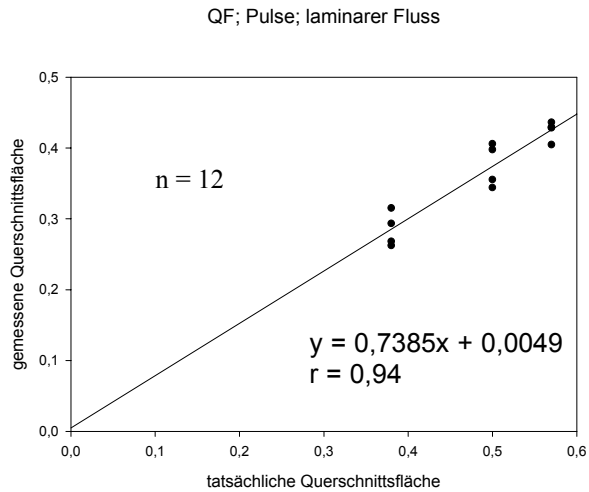


Abbildung 31:
Flussquerschnittsflächenbestimmung bei
laminarem Fluss (pulsatiler Fluss)

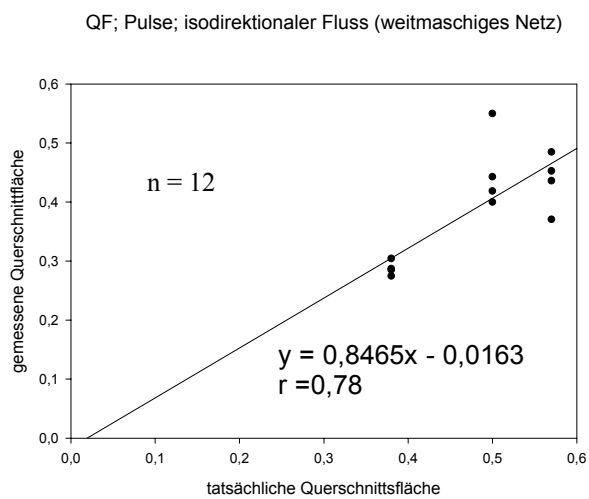


Abbildung 32:
Flussquerschnittsflächenbestimmung bei
Modifikation des Flusses durch ein
weitmaschiges Netz (isodirektionaler Fluss)

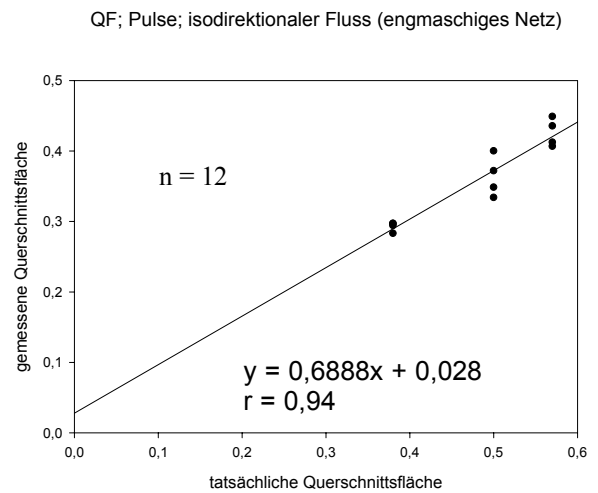


Abbildung 33:
Flussquerschnittsflächenbestimmung bei
Modifikation des Flusses durch ein
engmaschiges Netz (isodirektionaler Fluss)

6.2. In vivo Ergebnisse

6.2.1. In vivo Analyse eines laminaren Mitralinsuffizienzflusses unter Einbeziehung des gesamten Geschwindigkeitsspektrums

Bei unserer Patientin – bei der wir aus vorherigen Messungen wussten, dass wir ein laminares Spektrum erhielten - konnten wir erwarteterweise problemlos sowohl für den Kalibrations - als auch für den Messstrahl kräftige Dopplerspektren – mit typischem laminares Geschwindigkeitsspektrum – darstellen (Abb. 34). Die erste Messung erfolgte, wie bislang gefordert, unter ausschließlicher Analyse des laminaren Geschwindigkeitsspektrums (Abb. 34 a). Bei der zweiten Messung ging das gesamte Geschwindigkeitsspektrum in die Analyse ein (Abb. 34 b). Die durch den Kalibrationsstrahl bestimmten Mean Power Werte waren mit 2572,7 sowie 2628,3 erwartungsgemäß in der gleichen Größenordnung.

Die beiden berechneten Flussvolumina betrugen 16,675 ml bei der ersten Messung und 15,59 ml bei der zweiten Messung. Es ergab sich somit im Ergebnis wie erwartet kein relevanter Unterschied.

Abb. 34 a
Mean Power 2572,7
Fluss 16,675 ml

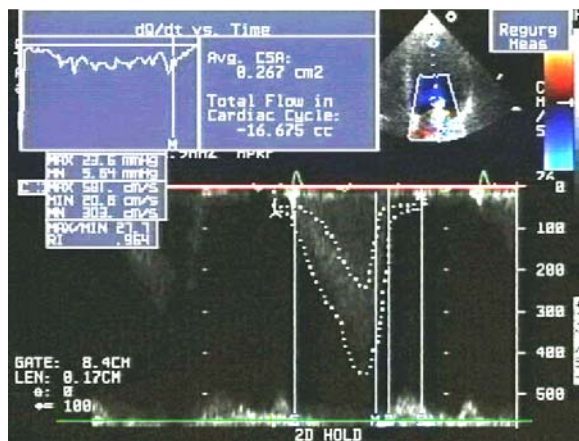


Abb. 34 b
Mean Power 2628,3
Fluss 15,59 ml

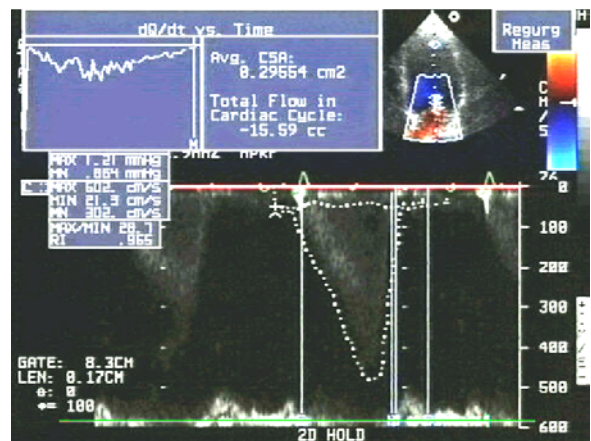


Abbildung 24: In-vivo Analyse eines laminaren Mitralinsuffizienzflusses, einmal ausschließlich das laminares Spektrum (a), einmal unter Einbeziehung des gesamten Spektrums (b).

Exemplarisch konnte mit dieser Messung gezeigt werden, dass die unteren Geschwindigkeitsbereiche auch in vivo keine die PVI-Messung störenden Nebeninformationen enthalten.

6.2.2. Vergleich von PVI - Messung und MRT - Analyse bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz

Wir verglichen bei insgesamt 25 Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz die Ergebnisse der MRT- und der PVI-Messungen (Tab. 3). Die Patienten hatten ein Alter zwischen 21 und 81 Jahren (Mittelwert = 54 ± 18 Jahre). 14 Patienten waren männlich, 11 weiblich. Bei 20 Patienten stellte sich der Insuffizienzjet zentral dar, bei 5 Patienten war er exzentrisch.

Tabelle 3: Messergebnisse der in vivo Untersuchungen

Patient	Alter am Tag der Untersuchung	Geschlecht	Jet-Morphologie	Flussverhalten des PVI - Spektrums	Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz	MRT	PVI	
							Reg.-Vol. in ml	Reg.-Vol. in ml
							Fläche der MI in cm ²	
1	67	M	Zentral	Laminar	Funktionell (dilatative Kardiomyopathie)	31,77	0,39	29,54
2	73	M	Exzentrisch	Laminar	Funktionell (ischämisch)	19,17	0,39	18,75
3	21	M	Exzentrisch	Isodirektional	Prolaps	17,13	0,35	23,24
4	74	W	Zentral	Isodirektional	Funktionell	12,47	0,17	12,71
5	25	W	Zentral	Laminar	Degenerativ, inflammatorisch	18,13	0,20	18,75
6	65	M	Zentral	Laminar	Funktionell (ischämisch)	27,93	0,30	28,72
7	70	M	Zentral	Isodirektional	Degenerativ	23,80	0,40	27,58
8	25	W	Zentral	Isodirektional	Degenerativ, inflammatorisch	32,20	0,46	28,60
9	48	M	Zentral	Isodirektional	Funktionell	18,40	0,42	19,05
10	37	M	Zentral	Isodirektional	Funktionell, degenerativ	27,70	0,33	31,09
11	64	M	Exzentrisch	Isodirektional	Funktionell	22,80	0,39	23,71
12	66	W	Zentral	Isodirektional	Degenerativ, funktionell	31,50	0,51	35,41
13	44	M	Zentral	Isodirektional	Funktionell (dilatative Kardiomyopathie)	15,50	0,22	12,07
14	30	W	Zentral	Isodirektional	Degenerativ (Prolaps)	6,40	0,19	11,53
15	81	W	Exzentrisch	Isodirektional	Funktionell	30,00	0,33	23,74
16	69	W	Zentral	Isodirektional	Funktionell	46,00	0,40	31,80

17	68	M	Zentral (grenzwertig)	Isodirektional	Funktionell	36,30	0,26	36,91
18	62	M	Zentral	Isodirektional	Degenerativ	33,00	0,62	35,81
19	46	M	Exzentrisch (grenzwertig)	Isodirektional	Funktionell	15,00	0,22	15,49
20	66	W	Zentral	Isodirektional	Funktionell	20,30	0,21	14,58
21	65	W	Zentral	Isodirektional	Funktionell	17,50	0,36	15,70
22	65	W	Zentral	Isodirektional	Prolaps	11,00	0,29	12,18
23	39	M	Zentral	Isodirektional	Funktionell (dilatative Kardiomyopathie)	28,00	0,75	37,37
24	26	W	Zentral	Isodirektional	Degenerativ, inflammatorisch	31,00	0,41	31,02
25	51	M	Zentral	Laminar	Funktionell (ischämisch)	13,40	0,24	14,91

Bei 5 von den 25 untersuchten Patienten (Tab. 3, Abb. 35) konnte ein laminares Dopplerspektrum dargestellt werden. Bei den übrigen 20 Patienten zeigte sich stattdessen ein isodirektionaler Fluss, wie in 3.1.2. beschrieben. Bei diesen 20 Patienten analysierten

Flussquantifizierung bei Mitralinsuffizienzjets

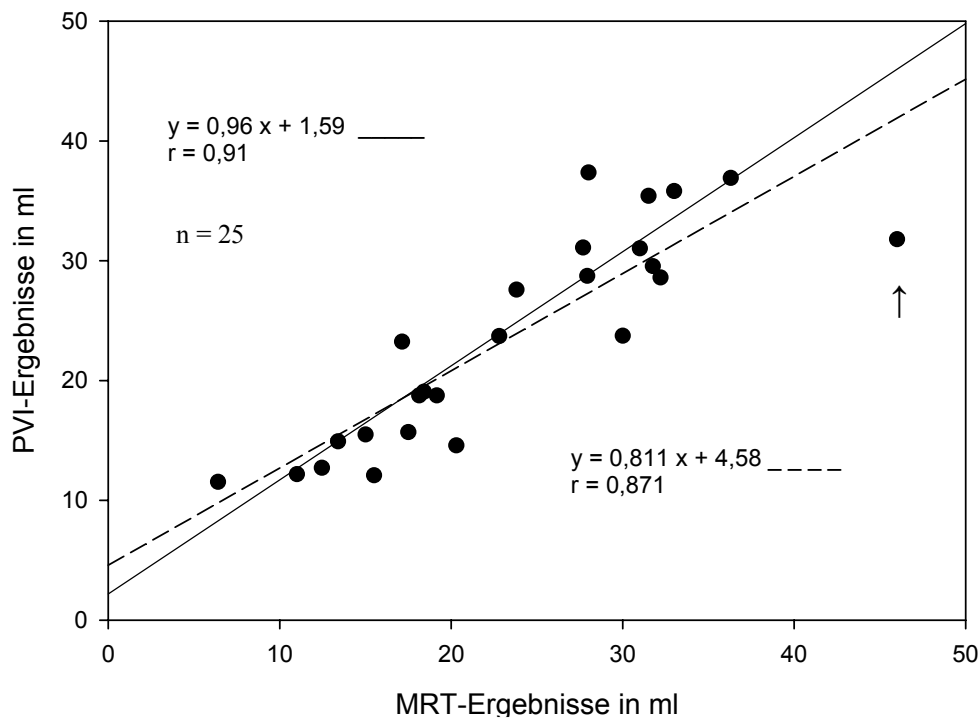


Abbildung 35: PVI-Flussquantifizierung bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich mit den MRT Referenzwerten (n=25)

wir analog zu unseren in vitro Versuchen das gesamte Doppler-Spektrum des Regurgitationsflusses.

Wie schon in unseren in vitro-Versuchen zeigte sich auch in vivo eine hohe Übereinstimmung zwischen PVI-Ergebnissen und den Referenzwerten mit einem Korrelationskoeffizient von 0,871 (Abb. 35).

Bei den 5 laminaren Insuffizienzjets lag der Korrelationskoeffizient bei 0,988 (Abb. 37), bei den isodirektionalen Flüssen war der Korrelationskoeffizient mit 0,857 etwas geringer (Abb. 36).

Auffällig war das Ergebnis von Patient 16 mit einem PVI - Ergebnis von 31,8 ml bei einem MRT-Referenzwert von 46 ml. Wir vermuteten hinter diesem Wert eine Fehlbestimmung, die darauf beruhte, dass die Größe des Insuffizienzdurchmessers größer war als die Größe des Messstrahls. Bei Ausschluss dieses Wertes von der Regressionsanalyse liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,911 (Abb. 35) für alle gemessenen Werte und bei 0,904 für die isodirektionalen Flüsse (Abb. 36).

Flussquantifizierung isodirektionaler Mitralinsuffizienzjets

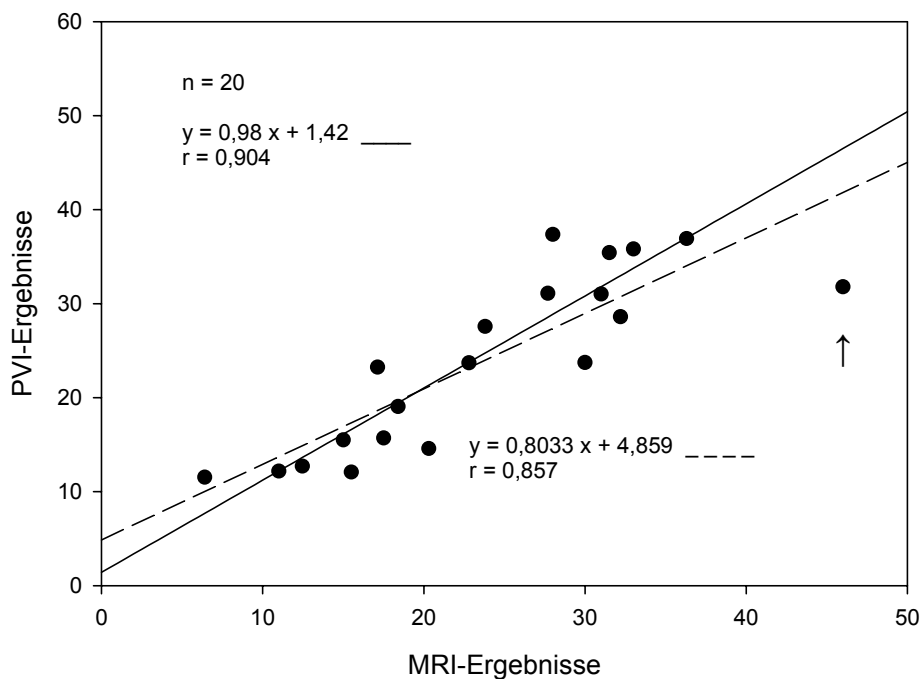


Abbildung 36: Flussquantifizierung bei Patienten mit isodirektionalen Mitralinsuffizienzjets

Flussquantifizierung laminarer Mitralinsuffizienzjets

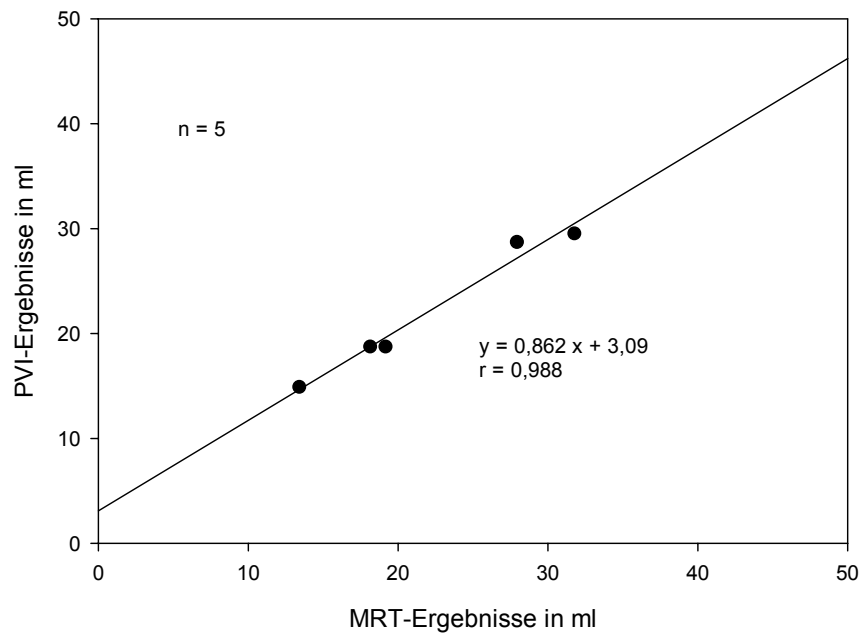


Abbildung 37: Flussquantifizierung bei Patienten mit laminaren Mitralinsuffizienzjets

7. Diskussion

Die Power-Velocity-Integral Methode (PVI) ist eine neue echokardiographische Methode zu Quantifizierung von Regurgitationsvolumina, wie sie zum Beispiel bei Mitralklappeninsuffizienzen entstehen. Da frühere Arbeiten gezeigt haben, daß das PVI-Prinzip in turbulenten Flüssen nicht anwendbar ist, erfolgt die PVI-Analyse des Flussspektrums im Bereich der Vena contracta, wo ein annähernd laminarer Fluss besteht. Da auch im Bereich der Vena contracta in vielen Messungen nicht-laminare Flussspektren bestehen, untersuchten wir in unserer Arbeit den Einfluss von Flussturbulenzen auf die PVI-Analyse der Doppler-Flussspektren. Unsere Ergebnisse bestätigten frühere Untersuchungen (Buck, T. et al. 2000; Buck, T. et al. 2005), dass mittels PVI-Messung in der Vena contracta bei laminaren Flüssen eine präzise Quantifizierung mit einer hohen Korrelation zu den Referenzwerten möglich ist. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass auch bei nicht-laminaren Flüssen die PVI-Methode angewendet werden kann. Bei dem in vitro dargestellten laminaren und nicht-laminaren Flussverhalten stellte sich in Bezug auf die Fluss- und Querschnittflächenquantifizierung eine vergleichbare Genauigkeit gegenüber den vorgegebenen Flusswerten dar. Analog konnte in vivo eine hohe Übereinstimmung zwischen Mess- und Referenzwerten sowohl bei laminaren als auch bei nicht-laminaren Flüssen demonstriert werden. Die Querschnittflächenbestimmung konnte in vivo mittels MRT leider nicht objektiviert werden, so dass nicht geklärt werden konnte, inwieweit diesbezüglich die in vitro Daten auf die praktische Anwendbarkeit übertragbar sind.

Bisherige Berichte besagten einen unvorhersehbaren Anstieg der backscattered Power bei Turbulenzen (Angelsen, B. A. J. 1980; Shung, K. K. et al. 1984; Shung, K. K. et al. 1992). Untersuchungen inwieweit sich hierdurch eine Einschränkung der praktischen Anwendbarkeit der PVI-Methode ergibt, existierten bisher jedoch nicht. Wir stellten uns daher die Frage, ob es unterschiedliche Qualitäten an Doppler-Spektren gibt, die sich auf die Genauigkeit der PVI-Analyse auswirken. Neben laminarem Fluss mit einem typischen schmalen Spektrum hoher Geschwindigkeiten konnten wir Flussspektren mit gleichmäßiger Geschwindigkeitsverteilung von niedrigen bis zu hohen Geschwindigkeiten registrieren, die wir als iso-direktionalen Fluss definierten. Aufgrund unserer in vitro Resultate konnten wir zeigen, dass die häufig zu beobachtenden isodirektionalen Flüsse mit einer Verteilung der Geschwindigkeit über das gesamte Dopplerspektrum (Abb. 10 u. Abb. 30 f) mittels der gleichen PVI-Analyse ausgewertet

werden konnten wie die schmalen Geschwindigkeitsspektren bei laminarem Fluss und somit entgegen bisheriger Annahmen nicht von der Analyse ausgeschlossen werden müssen. Diese Ergebnisse zu isodirektionalen Flüssen werfen verschiedene Fragen auf. Zum einen stellt sich die Frage, ob die bisherige Annahme, dass nicht-laminare Flüsse bezüglich Doppler-Power nicht auswertbar sind, falsch ist. Es stellt sich aber auch die Frage, ob es sich bei dem nicht-laminaren, isodirektionalen Fluss um eine Flussdynamik handelt, die dem laminaren Fluss ähnlicher ist als turbulentem Fluss. Dabei stellt sich grundsätzlich die Frage, welche Eigenschaft der Flussdynamik dafür verantwortlich ist, dass die reflektierte Doppler-Power bei turbulentem Fluss nicht mehr proportional zu dem sonifizierten Blutvolumen ist.

Da wir sowohl für das schmale laminare Spektrum als auch für das breite isodirektionale Spektrum eine Proportionalität zwischen Doppler-Power und Blutflussvolumen zeigen konnten, ist die Eigenschaft turbulenter Flüsse, die reflektierte Doppler-Power überproportional zu verstärken, wahrscheinlich nicht durch das Geschwindigkeitsspektrum bedingt, sondern durch die Art der Reflektion. Zunächst ist hierbei zu beachten, dass es sich beim Fluss von roten Blutkörperchen nicht um eine Reflektion an einer ebenen Fläche handelt, sondern um eine Streuung mit Reflektion eines geringen Anteils der Signale. Demnach ist die Erklärung am ehesten in einer unterschiedlichen Streuung und Reflektion der Signale in turbulentem Fluss gegenüber laminarem und isodirektionalem Fluss zu suchen. Aufgrund unserer Ergebnisse nehmen wir an, dass die Stärke der Signalarückkehr zum einen von dem Ausmaß der Streuung und Reflektion und zum anderen von der Durchlässigkeit der Formation der roten Blutkörperchen bestimmt wird. Es ist bekannt, dass in langsam fließendem oder statischem Blut durch die dichte Formation der roten Blutkörperchen die Rückkehr der Schallwellen verhindert wird, die Schallwellen somit sozusagen verschluckt werden (Abb. 38). Bei laminarem Fluss kommt es dagegen durch die Flussbewegung zu einer Auflockerung der undurchlässigen Formation der roten Blutkörperchen. Dadurch ist eine stärkere Rückkehr der reflektierten Signale möglich, wodurch ein proportionales Verhältnis zwischen der Anzahl der roten Blutkörperchen die streuen und der reflektierten Power entsteht. Bei turbulentem Fluss kommt es dagegen zu einer stärkeren Rückkehr der Signale im Verhältnis zu den gesendeten Signalen. Dies kann zwei Ursachen haben: 1) Entweder die Rückkehr der Signale aus der turbulenten Formation der roten Blutkörperchen ist stärker oder 2) die Streuung der Ultraschallwellen in dem turbulentem Blutvolumen ist stärker. Die

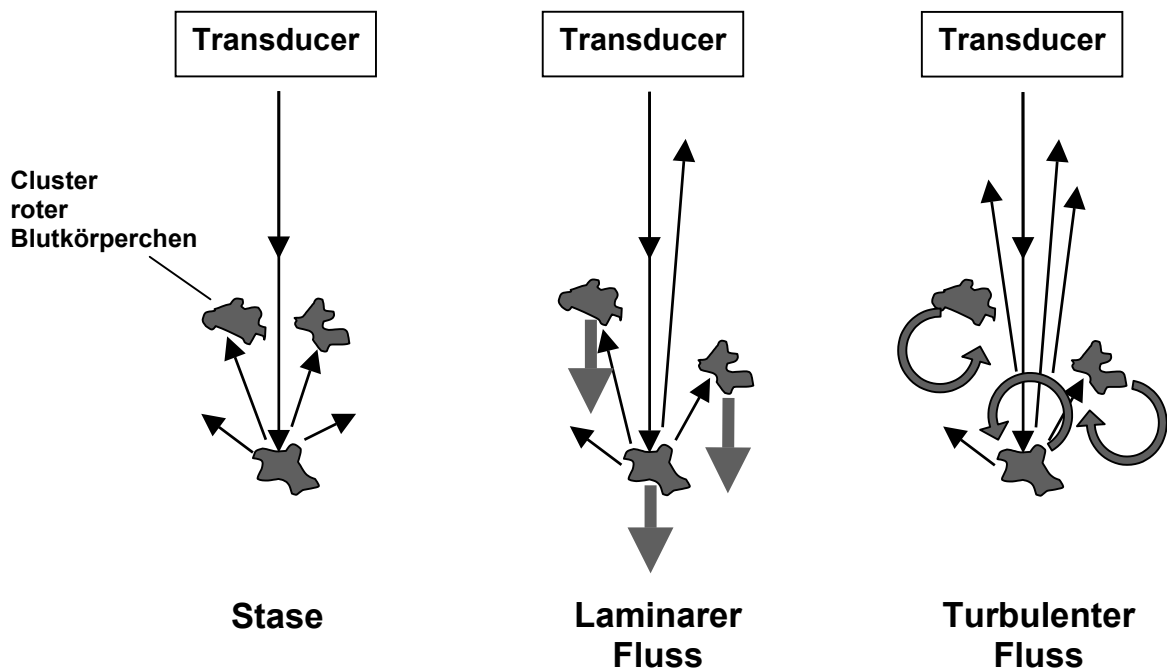


Abbildung 38: Darstellung der Reflektion von Schallwellen

Frage lässt sich aufgrund unserer Ergebnisse nicht beantworten. Mo et al. und Angelsen et al. favorisierten in ihren Arbeiten die Erklärung der stärkeren Signalarückkehr aus dem turbulenten Blutvolumen (Mo, L. et Cobbold, R. 1992; Angelsen, B. A. J. 1980). Wir vermuten dagegen, dass der Effekt der Auflockerung der Blutkörperchenformation bereits bei laminarem Fluss weitgehend ausgeschöpft ist und daher die stärkere Signalreflektion eher durch eine stärkere Streuung der Schallwellen durch die turbulente Flussbewegung der roten Blutkörperchen verursacht wird.

In unseren Ergebnissen fanden wir, dass der Effekt der Signalverstärkung, der bei turbulentem Fluss auftritt, jedoch noch nicht bei isodirektionalem Fluss bestand. Um die Schwelle und die hämodynamischen Eigenschaften zu definieren, an denen der Effekt der dysproportionalen Signalverstärkung auftritt, wären jedoch umfangreichere Messreihen als in der vorliegenden Arbeit erforderlich. Es müssten dazu Spektren mit noch stärker turbulenten Anteilen erzeugt werden, beziehungsweise in vivo müssten weitere Daten mit turbulenten Spektren akquiriert werden. Im Rahmen der Analyse wäre es dann erforderlich, die Flussspektren quantitativ zu bewerten, indem dem Turbulenzgrad eine Zahl (z.B. als Reynolds-Zahl) zugewiesen wird, so dass mit Hilfe einer Formel der Zusammenhang zwischen dem Turbulenzgrad und der Flussquantifizierung dargestellt werden kann.

Für die praktische Anwendbarkeit der PVI-Methode ergibt sich aus diesen Ergebnissen eine erhebliche Vereinfachung der Messung. Zukünftig kann bei PVI-Messungen von Mitralsuffizienzflüssen das gesamte Geschwindigkeits-Dopplerspektrum analysiert werden, sofern kein typisch turbulentes Geschwindigkeitsspektrum besteht. Daher müssen Patienten, bei denen sich kein schmales Geschwindigkeitsspektrum darstellt (ca. 20 % bis 30 % aller Patienten) nicht mehr von der Messung ausgeschlossen werden. Dies bedeutet nicht nur eine bessere Anwendbarkeit der PVI-Methode sondern ermöglicht zudem, die Messung zu automatisieren. Bisher müssen mehrere Arbeitsschritte vom Untersucher nacheinander durchgeführt werden (manuelle Konturierung des Spektrums des Kalibrations- und Messstrahles etc.). Um untersucherbedingte Fehler zu minimieren, sollte jedoch eine Auswertesoftware-basierte Automatisierung der Arbeitsschritte angestrebt werden, welche vereinfacht wird durch die Möglichkeit den gesamten Geschwindigkeitsbereich in der Vena contracta zu analysieren.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit konnten somit entscheidende Erkenntnisse gewonnen werden, die es ermöglichen mittels der PVI-Methode erstmals eine klinisch einsetzbare, automatisierte Doppler-echokardiographische Flussquantifizierung bei Patienten mit Herzklappenfehlern zu realisieren.

8. Zusammenfassung

Die Power-Velocity-Analyse ist eine neue ultraschallbasierte Methode zur Quantifizierung von Insuffizienzflüssen bei Herzklappenerkrankungen. Sie bestimmt den Regurgitationsfluss direkt aus dem Dopplerspektrum des reflektierten Schalls, da die Energie des reflektierten Schalls bei laminarem Fluss proportional zum Blutvolumen ist. Um Turbulenzen zu vermeiden erfolgte daher bislang die Analyse des Dopplerspektrums am schmalsten, proximalsten Abschnitt des Regurgitationsjets, da hier der Fluss noch weitgehend laminar ist.

In vivo stellen sich jedoch häufig Dopplerspektren dar, bei denen die Geschwindigkeiten relativ gleichmäßig über das gesamte Geschwindigkeitsspektrum verteilt sind. Diese Art des Flusses ist nicht eindeutig laminar und nicht eindeutig turbulent. Wir bezeichneten diese Form des Flusses daher als nicht-laminaren isodirektionalen Fluss. Bislang bestanden keine Daten über den Einfluss dieses Flussverhaltens auf die Power-Velocity-Analyse. Mit Hilfe eines Flussphantoms quantifizierten wir daher unter kontrollierten Bedingungen unterschiedliche Flussformen mittels Power-Velocity-Analyse. Analysiert wurden neben dem laminaren Fluss zwei Ausprägungen des isodirektionalen Flusses. Unsere in vitro Ergebnisse zeigten, dass die PVI-Analyse des gesamten, breiten Dopplerspektrums bei teil-turbulentem, isodirektionalem Fluss keinen Effekt im Sinne einer Überschätzung der Doppler-Power ergab.

Zur Validierung der Daten in vivo verglichen wir bei 25 Patienten die Power-Velocity-Integral-Analyse mit der Regurgitationsflussquantifizierung mittels MRT. Bei 5 Patienten stellte sich ein rein laminarer Fluss in der Vena contracta dar, bei 20 Patienten ein isodirektionaler Fluss. Analog zu den in vitro Resultaten zeigt sich auch in vivo bei isodirektionalem Fluss kein Effekt auf die Doppler-Power-Analyse.

Zusammenfassend ergab die Auswertung unserer in vivo und in vitro Daten, dass der isodirektionale Fluss bezüglich seines Flussverhaltens eher dem laminaren Fluss entspricht und somit nicht von der Power-Velocity-Analyse ausgeschlossen werden muss.

9. Literaturverzeichnis

1. Angelsen,B.A.J. (1980): A theoretical study of the scattering of ultrasound from blood. *IEEE Trans Biomed Eng BME* 27, 61-67.
2. Bascom,P.A., Cobbold,R., Routh,H.F., and Johnston,K.W. (1993): On the Doppler signal from a steady flow asymmetrical stenosis model: Effects of turbulence. *Ultrasound Med Biol* 19, 197-210.
3. Bland,J.M. and Altman,D.G. (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307-310.
4. Bolger,A.F., Eigler,N.L., and Maurer,G. (1988): Quantifying valvular regurgitation: The limitations and inherent assumptions of Doppler techniques. *Circulation* 87, 1316-1318.
5. Boote,E.J. and Zagzebski,J.A. (1988): Performance tests of Doppler ultrasound equipment with a tissue and blood-mimicking phantom. *J Ultrasound Med* 7, 137-147.
6. Brody,W.R. and Meindl,J.D. (1976): Theoretical analysis of the CW Doppler ultrasound flowmeter. *IEEE Trans Biomed Eng.* 21, 183-192.
7. Buck,T., Mucci,R.A., Guerrero,J.L., Holmvang,G., Handschumacher,M.D., and Levine,R.A. (2000): Flow quantification in valvular heart disease based on the integral of backscattered acoustic power using Doppler ultrasound. *Proceedings of the IEEE* 88, 307-330.
8. Buck,T., Mucci,R.A., Guerrero,J.L., Holmvang,G., Handschumacher,M.D., and Levine,R.A. (2000): The power-velocity integral at the vena contracta - a new method for direct quantification of regurgitant volume flow. *Circulation* 102, 1053-1061.
9. Buck,T., Plicht,B., Hunold,P., Mucci,R.A., Erbel,R., and Levine,R.A. (2005): Broad-Beam Spectral Doppler Sonification of the Vena Contracta Using Matrix-Array Technology: A New Solution for Semi-Automated Quantification of Mitral Regurgitant Flow Volume an Orifice Area. *J Am Coll Cardiol* 45(5), 770-779.

10. Croft,C.H., Lipscomb,K., Mathis,K., Firth,B.G., Nicod,P., Tilton,G., Winnoford,M.D., and Hillis,L.D. (1984): Limitations of qualitative angiographic grading in aortic and mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 53, 1593-1598.
11. Daugherty,R.L. and Franzini,J.B. (1997): Fluid Mechanics with Engineering Applications. *New York: McGraw-Hill* .
12. Eckberg,D.L., Gault,J.H., Bouchard,R.L., Karliner,J.S., and Ross Jr,J. (1973): Mechanics of left ventricular contraction in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation* 47, 1252-1259.
13. Enriquez-Sarano,M., Bailey,K.R., Seward,J.B., Tajik,A.J., Krohn,M.J., and Mays,J.M. (1993): Quantitative Doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation* 87, 841-848.
14. Enriquez-Sarano,M., Kaneshige,A.M., Tajik,A.J., Bailey,K.R., and Seward,J.B. (1993): Amplitude-weighted mean velocity: Clinical utilization for quantification of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 22, 1684-1690.
15. Evans,J.A., Skidmore,R., Baker,J.D., and Wells,P.N.T. (1989): A new approach to the noninvasive measurement of cardiac output using an annular array Doppler technique- II. Practical implementation and results. *Ultrasound Med Biol* 15, 179-187.
16. Evans,J.A., Skidmore,R., Luckman,N.P., and Wells,P.N.T. (1989): A new approach to the noninvasive measurement of cardiac output using an annular array Doppler technique- I. Theoretical considerations and ultrasonic fields. *Ultrasound Med Biol* 15, 169-178.
17. Evans,J.M., Skidmore,R., and Wells,P.N.T. (1986): A new technique to measure blood flow using Doppler ultrasound. In: Evans,J.M. (Ed.): *Physics in Medical Ultrasound* S. 141-144. London: Institute of Physical Sciences in Medicine.
18. Fujita,N., Chazouilleres,A.F., Hartiala,J.J., O'Sullivan,M., Heidenreich,P., Kaplan,J.D., Sakuma,H., Foster,E., Caputo,G.R., and Higgins,C.B. (1994): Quantification of mitral regurgitation by velocity-encoded cine nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 23, 951-958.
19. Grimes,R.Y. (1995): Atrial inflow can alter regurgitant jet size: In vitro studies. *Ultrasound Med Biol* 21, 459-469.

20. Hoppeler,H., Jenni,R., Ritter,M., and Krayenbuehl,H.P. (1990): Quantification of aortic regurgitation with amplitude-weighted mean flow velocity from continuous wave Doppler spectra. *J Am Coll Cardiol* 15, 1305-1309.
21. Hottinger,C.F. and Meindl,J.D. (1979): Blood flow measurements using the attenuation compensated flowmeter. *Ultrasonic Imag* 1, 1-15.
22. Jenni,R., Ritter,M., Eberli,F., Grimm,J., and Krayenbuehl,H.P. (1989): Quantification of mitral regurgitation with amplitude-weighted mean velocity from continuous wave Doppler spectra. *Circulation* 79, 1294-1299.
23. Looyenga,D.S., Liebson,P.R., Bone,R.C., Balk,R.A., and Messer,J.V. (1989): Determination of cardiac output in critically ill patients by dual beam Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 13, 340-347.
24. Maurer,G., Czer,L.S.C., Chaux,A., Bolger,A.F., DeRobertis,M., Resser,K., Kass,R.M., Lee,M.E., and Matloff,J.M. (1987): Intraoperative Doppler color flow mapping for assessment of valve repair for mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 60, 333-337.
25. Mele,D., Vandervoort,P., Palacios,I., Rivera,J.M., Dinsmore,R.E., Schwammenthal,E., Marshall,J.E., Weyman,A.E., and Levine,R.A. (1995): Proximal jet size by Doppler color flow mapping predicts severity of mitral regurgitation. *Circulation* 91, 746-754.
26. Minich,L.L., Snider,R., Meliones,J.N., and Yanock,C. (1993): In vitro evaluation of volumetric flow from Doppler power-weighted and amplitude-weighted mean velocities. *J Am Soc Echocardiogr* 6, 227-236.14. Vandervoort,P.M., Rivera,J.M., Mele,D., Palacios,I.F., Dinsmore,R.E., Weyman,A.E., Levine,R.A., and Thomas,J.D. (1993): Application of color Doppler flow mapping to calculate effective regurgitant orifice area: an in vitro study and initial clinical observations. *Circulation* 88, 1150-1156.
27. Minich,L.L., Tani,L.Y., and Pantalos,G.M. (1997): In vitro evaluation of forward and reverse volumetric flow across a regurgitant aortic valve using Doppler power-weighted mean velocities. *J Am Soc Echocardiogr* 10, 623-631.
28. Mo, L. and Cobbold, R. (1992): A unified approach to modelling the backscattered Doppler ultrasound from blood. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 39, 450-461.

29. Recusani,F., Bargiggia,G.S., Yoganathan,A.P., and Raisaro,A. (1991): A new method for quantification of regurgitant flow rate using color flow imaging of the flow convergence region proximal to a discrete orifice: an vitro study. *Circulation* 83, 594-604.
30. Rodriguez,L., Anconina,J., Flachskampf,F.A., Weyman,A.E., Levine,R.A., and Thomas,J.D. (1992): Impact of finite orifice size on proximal flow convergence - implications for Doppler quantification of valvular regurgitations. *Circulation Res* 70, 923-930.
31. Rokey,R., Sterling,L.L., Zoghbi,W.A., Sartori,M.P., Limacher,M.C., Kuo,L.C., and Quinones,M.A. (1986): Determination of regurgitant fraction in isolated mitral or aortic regurgitation by pulsed Doppler two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 7, 1273-1278.
32. Schwammenthal,E., Chen,C., Giesler,M., Sagie,A., Guerrero,J.L., Vazquez de Prada,J.A., Hombach,V., Weyman,A.E., and Levine,R.A. (1996): New method for accurate calculation of regurgitant flow rate based on analysis of Doppler flow maps of the proximal flow field - validation in a canine model of mitral regurgitation with initial application in patients. *J Am Coll Cardiol* 27, 161-172.
33. Shung,K.K., Cloutier,G., and Lim,C.C. (1992): The effects of hematocrit, shear rate, and turbulence on ultrasonic Doppler spectrum from blood. *IEEE Trans Biomed Eng* 39, 462-469.
34. Shung,K.K., Yuan,Y.W., and Fei,D.Y. (1984): Effect of flow disturbance on backscatter from blood. *J Acoust Soc Am* 75, 1265-1272.13.
 Utsunomiya,T., Ogawa,T., Doshi,R., Patel,D., Quan,M., Henry,W.L., and Gardin,J.M. (1991): Doppler color flow "proximal isovelocity surface area" method for estimating volume flow rate: effects of orifice shape and mashine factors. *J Am Coll Cardiol* 17, 1103-1111.
35. Singh,J.P., Evans,J.C., Levy,D., Larson,M.G., Freed,L.A., Fuller,D.L., Lehmann,B., and Benjamin,E.J. (1999): Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 83, 897-902.

36. Tacy,T.A., Snider,R., and Vermilion,R.P. (1998): In vitro analysis of regurgitant fraction using Doppler power-weighted sum of velocities. *J Am Coll Cardiol* 11, 266-273.
37. Thomas,J.D., Liu,C.-M., Flachskampf,F.A., O'Shea,J.P., Davidoff,R., and Weyman,A.E. (1990): Quantification of jet flow by momentum analysis: an in vitro color Doppler flow study. *Circulation* 81, 247-259.
38. Utsunomiya,T., Ogawa,T., Doshi,R., Patel,D., Quan,M., Henry,W.L., and Gardin,J.M. (1991): Doppler color flow "proximal isovelocity surface area" method for estimating volume flow rate: effects of orifice shape and mashine factors. *J Am Coll Cardiol* 17, 1103-1111.
39. Vandervoort,P.M., Rivera,J.M., Mele,D., Palacios,I.F., Dinsmore,R.E., Weyman,A.E., Levine,R.A., and Thomas,J.D. (1993): Application of color Doppler flow mapping to calculate effective regurgitant orifice area: an in vitro study and initial clinical observations. *Circulation* 88, 1150-1156.
40. Yoganathan,A.P., Cape,E.G., Sung,H.W., Williams,F.P., and Jimoh,A. (1988): Review of hydrodynamic principles for the cardiologist: applications to the study of blood flow and jets by imaging techniques. *J Am Coll Cardiol* 12, 1344-1353.

10. Danksagung

Zum Abschluss der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med Raimund Erbel als Leiter der Klinik für Kardiologie für die Ermöglichung dieses Projektes und die Unterstützung der wissenschaftlichen Arbeit.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med Thomas Buck für das Thema meiner Doktorarbeit und die Einarbeitung in die Methodik des wissenschaftlichen Arbeitens. Er hat diese Arbeit mit seinen Ideen, seiner Geduld und Erfahrung und vielen fruchtbaren Diskussionen immer wieder vorangetrieben und er hatte stets ein offenes Ohr für alle anfallenden Probleme.

Mein Dank gilt den Kolleginnen und Kollegen des Echokardiographielabors für die Einweisung in die Geräte.

Ebenfalls danke ich Björn Plicht für die gemeinsame und kollegiale Zusammenarbeit am Flussphantom sowie für die vielseitigen Ratschläge bei der Einarbeitung in die Power-Velocity-Integral Methode.

Herzlichster Dank gilt meiner jetzigen Frau Dorothea Ikemann, mit der ich gemeinsam am Flussphantom arbeiten durfte und die mich jederzeit motiviert hat.

Besonders erwähnen möchte ich meine Eltern ohne deren Unterstützung das Studium und diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen wären.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Dirk Ikemann
Geburtsdatum	05.10.1976
Geburtsort	Ahaus
Wohnort	Hamm
Familienstand	verheiratet

Schul Ausbildung

1983 - 1987	Gottfried-von-Kappenbergschule in Ahaus
1987 - 1996	Alexander-Hegius-Gymnasium in Ahaus

Zivildienst

07/1996 - 07/1997	St. Marien-Krankenhaus Ahaus
-------------------	------------------------------

Studium

1997 - 2003	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen
08/1999	Ärztliche Vorprüfung
08/2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2002 - 09/2003	Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Essen Wahlfach Neurologie
11/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit

02/2004 - 09/2005	Arzt im Praktikum/Assistenzarzt, Abteilung für Hämatologie/Onkologie Evangelisches Krankenhaus Hamm
seit 10/2005	Assistenzarzt, Abteilung für Kardiologie Evangelisches Krankenhaus Hamm